

University of Groningen

Over de invloed van plasmasubstituten op de suspensie-stabiliteit en de viscositeit van het bloed

Heeres, Sjerp Gatzke

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1963

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Heeres, S. G. (1963). *Over de invloed van plasmasubstituten op de suspensie-stabiliteit en de viscositeit van het bloed*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

Copyright

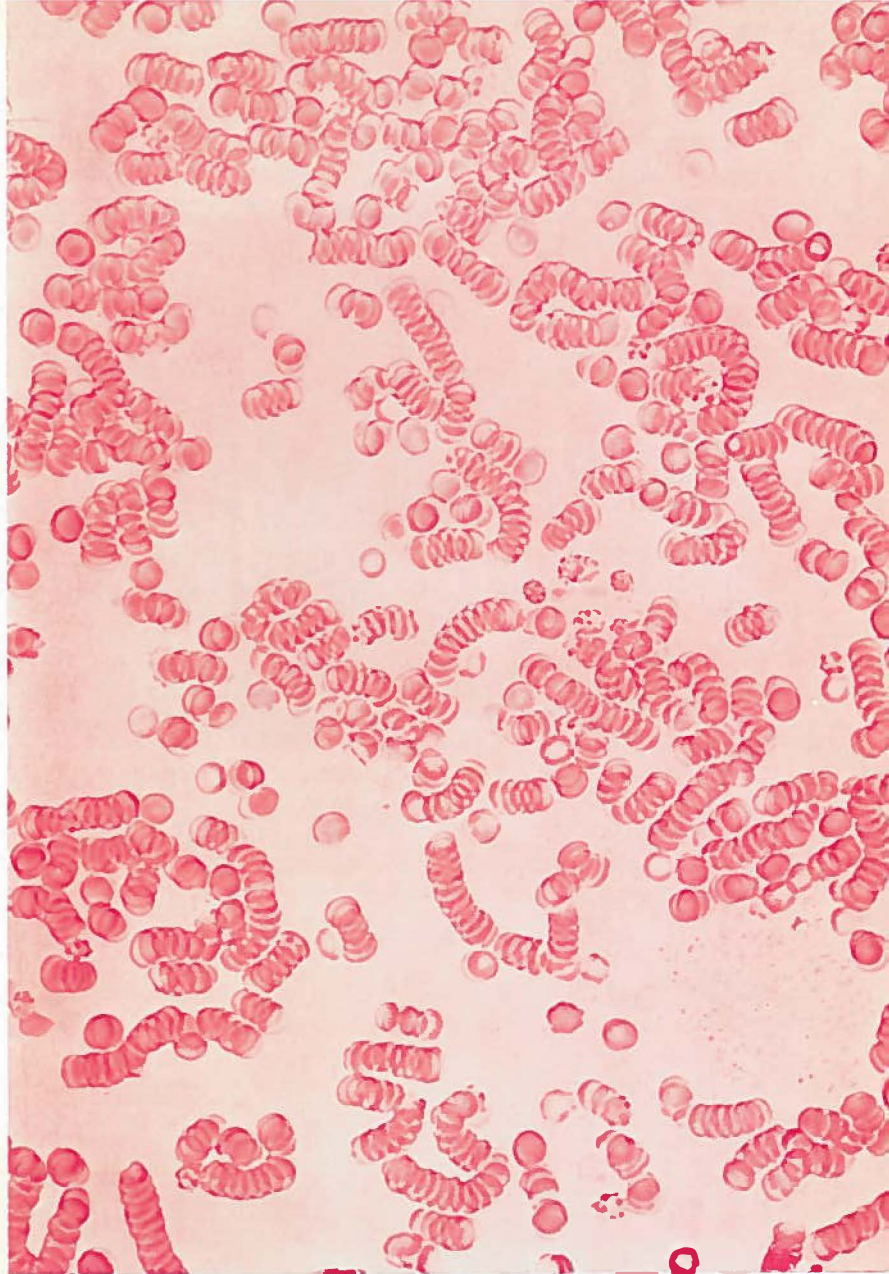
Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



over
de invloed van plasmasubstituten
op de suspensie-stabiliteit
en de viscositeit van het bloed

**OVER DE INVLOED VAN PLASMASUBSTITUTEN
OP DE SUSPENSIE-STABILITEIT
EN DE VISCOSITEIT VAN HET BLOED**

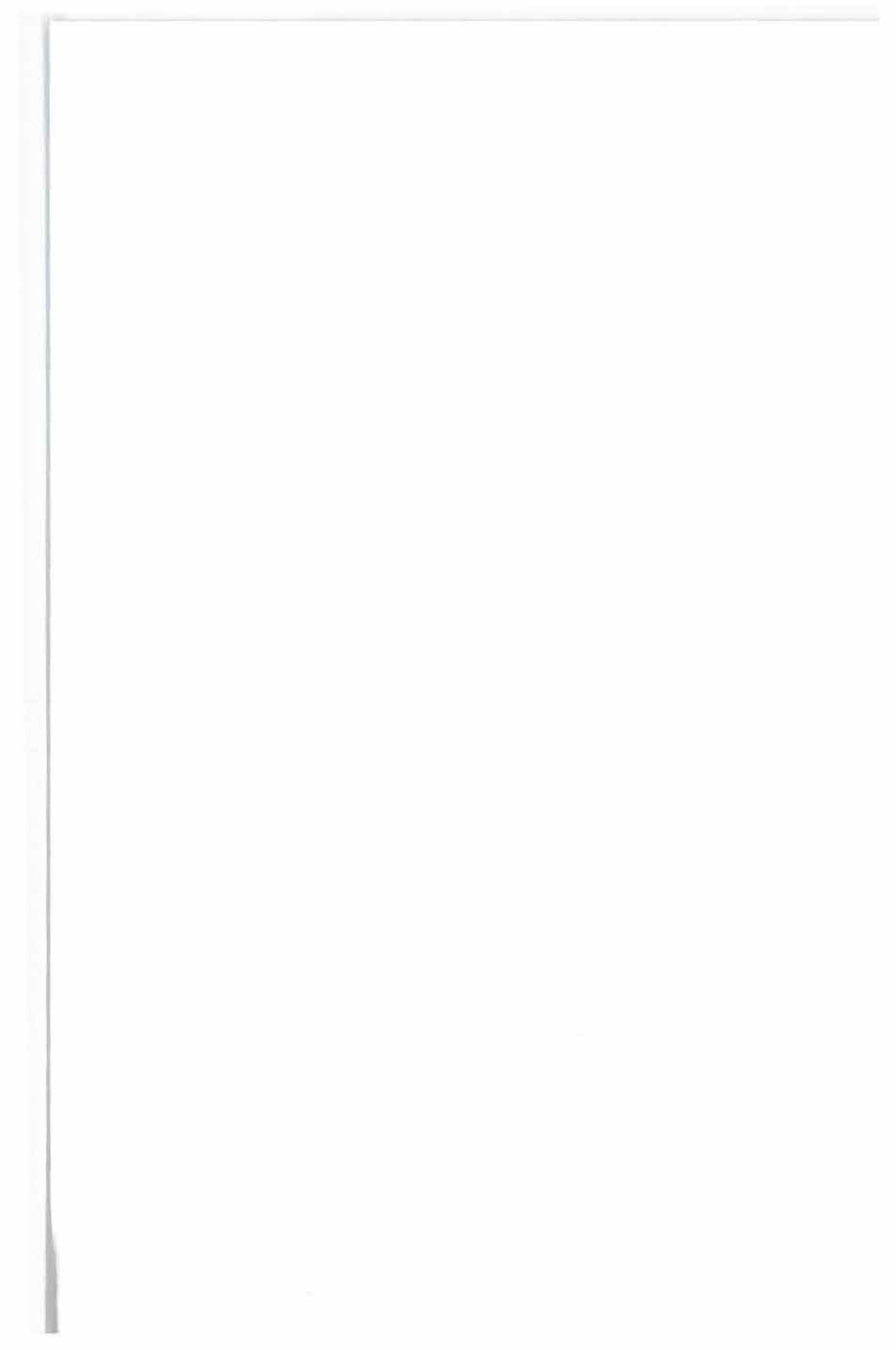
The influence of plasma substitutes on the suspension stability and viscosity
of blood

(with a summary in English)



STELLINGEN

- 1 Veranderingen in de suspensie-stabiliteit van het bloed kunnen beter worden bestudeerd door quantitative bepaling van de geldrolvormingssnelheid dan door meting van de bezinkings-snelheid van de erythrocyten.
- 2 In vele gevallen van shock door bloedverlies is uitsluitend door de toediening van een plasmasubstituut de circulatie in voldoende mate te herstellen.
- 3 Een infuusvloei-stof bevattend dextran-glycerol-glucoside met een zo hoog gemiddeld moleculair gewicht, dat hiermee een langdurige vergroting van het bloedvolume kan worden verkregen, werkt niet ongunstig op de suspensie-stabiliteit van het bloed.
- 4 Lymphangiografie is een veilige, nog te weinig toegepaste diagnostische methode; inzonderheid de hiermee gegeven mogelijkheden ter bepaling van de uitgebreidheid van maligne tumoren van de genitalia zijn belangrijk, ook voor de te kiezen behandeling.
- 5 Bij jonge vrouwen met kinderwens is het verantwoord bij een carcinoma in situ van de cervix niet onmiddellijk tot behandeling over te gaan.
- 6 Ook bij geleidingsslechthorendheid kan incidenteel een been-geleidingsverlies optreden.
- 7 Het frequent optreden van ernstige vaatafwijkingen na Röntgen-bestraling is een complicatie die te weinig aandacht krijgt.
- 8 Zolang geen blijvende immuuntolerantie verkregen kan worden is de bepaling van thrombocyten respectievelijk leucocyten antigeen-comptabiliteit tussen donor en ontvanger bij nier-transplantatie belangrijk.



-
- 9 Een specialist neme geen collega in behandeling dan op verzoek van diens huisarts.
 - 10 Er is geen cultuur te stichten of te handhaven tenzij op grondslag van het natuurlijk leven.

Anton van Duinkerken „*Bezeten Wereld*”

Stellingen behorende bij S. G. Heeres.
Over de invloed van Plasma-substituten op de Suspensie-stabiliteit
en de viscositeit van het bloed.
Groningen 1963.

RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

**OVER DE INVLOED VAN
PLASMASUBSTITUTEN
OP DE SUSPENSIE-STABILITEIT
EN DE VISCOSITEIT VAN HET BLOED**

THE INFLUENCE OF PLASMA SUBSTITUTES ON THE
SUSPENSION STABILITY AND VISCOSITY OF BLOOD

With a summary in English

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van doctor in de geneeskunde
aan de rijksuniversiteit te groningen
op gezag van de rector magnificus Dr. F. H. L. van Os,
Hoogleraar in de faculteit der wiskunde en natuurwetenschappen,
in het openbaar te verdedigen op woensdag 26 juni 1963
des namiddags te 4 uur door

SJERP GATZE HEERES

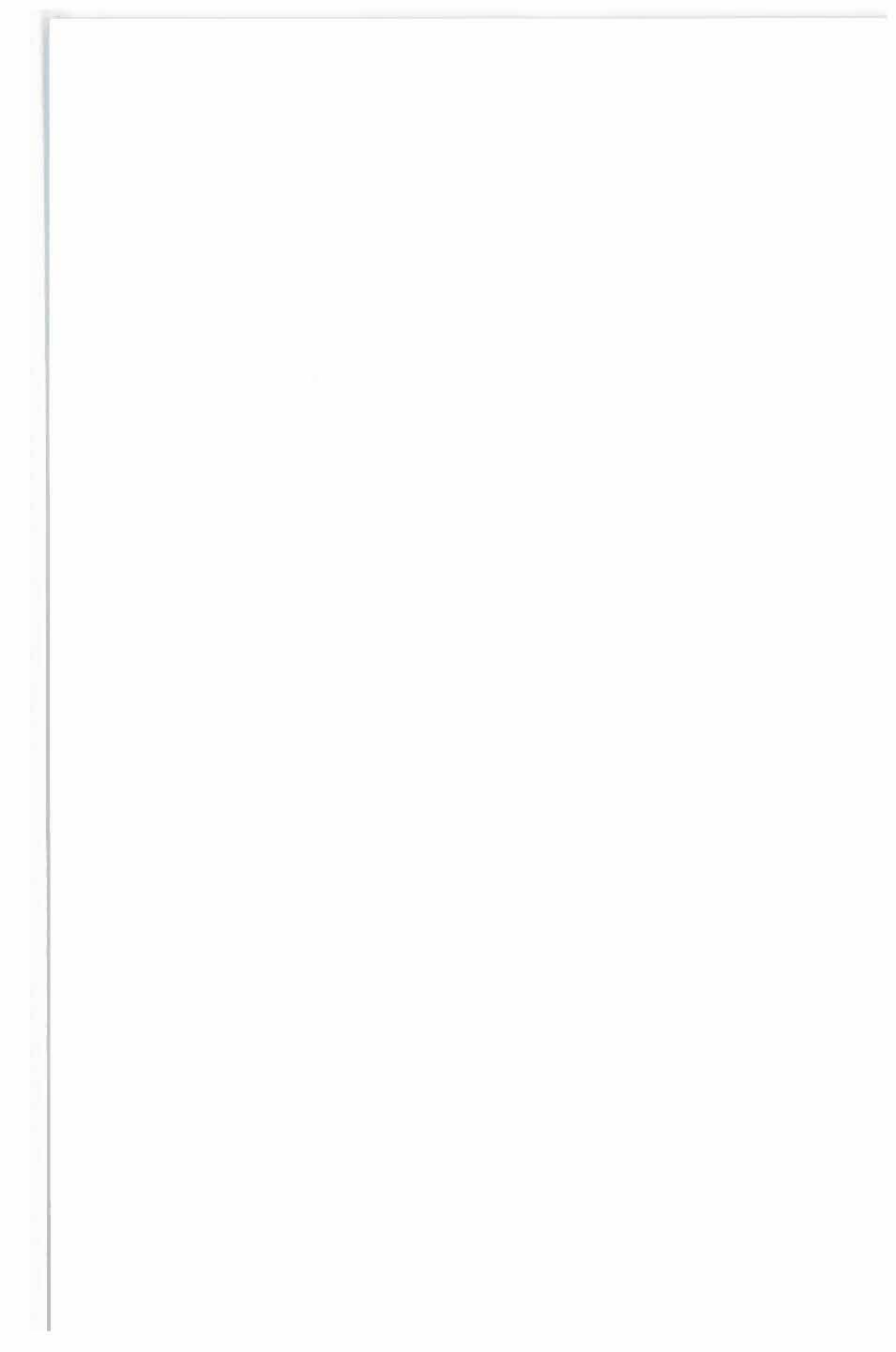
geboren te Workum

Te Assen bij

VAN GORCUM & COMP. N.V. - DR. H. J. PRAKKE & H. M. G. PRAKKE

PROMOTOR: PROF. DR. W. G. ZIJLSTRA

Aan Ada



VOORWOORD

Bij de voltooiing van mijn proefschrift gaat mijn dank in de eerste plaats uit naar mijn vrouw, die door haar opoffering en aansporing het mogelijk gemaakt heeft dat dit onderzoek kon beëindigd worden. Daarom draag ik dit werk aan haar op. De wijsheid en de liefde van mijn vrouw en het bestaan van onze kinderen maken iedere onderneming in dit leven zinvol.

Aan U, Vader en Moeder, ben ik grote dank verschuldigd, want U hebt mij de gelegenheid gegeven een academische opleiding te genieten.

U, Hoogleraren, Oud Hoogleraren, Lectoren en Docenten van de Medische Faculteit der Rijksuniversiteit te Groningen en van het Klinisch Hoger Onderwijs te Rotterdam, betuig ik mijn oprechte dank voor Uw onderricht en bijdrage tot mijn wetenschappelijke vorming.

Hooggeleerde Zijlstra, Hooggeachte Promotor, het was voor mij een groot voorrecht onder Uw directe leiding studie te maken van een onderwerp dat ons beide bezielt. Hierdoor mocht ik profiteren van Uw kennis en Uw kritische geest. Uw opbouwende kritiek heeft op mij een stimulerende invloed gehad. U hebt mij geleerd, hoeveel moeite moet worden gegeven om eigen bevindingen en overwegingen verantwoord te beschrijven.

Hooggeleerde Brinkman, vanaf het begin van dit onderzoek, waar U in eerste instantie zeer nauw bij betrokken bent geweest, hebt U grote belangstelling getoond en, hoewel dit proefschrift niet onder Uw directe leiding is voltooid, heb ik toch mogen profiteren van Uw rijke ervaring en diep inzicht.

Hooggeleerde Huizinga, Uw nuttige wenken en Uw belangstelling voor dit onderzoek zijn voor mij een grote stimulans geweest.

Zeergeleerde Schmidt, het stemt mij tot voldoening dat ik het grootste gedeelte van mijn opleiding tot gynaecoloog aan Uw kliniek heb mogen volgen. De vele zorg door U aan de opleiding besteed, maar ook voortdurende aansporing tot kritisch-wetenschappelijk denken, heeft de basis gelegd voor mijn wetenschappelijk onderzoek. Uw scherpe diagnose maar ook diepe eerbied voor de mens zullen mij steeds tot voorbeeld zijn.

Met piëteit gedenk ik collega Hoying, die als chirurg en vrouwen-arts mij verder bekwaamd heeft in de tijd dat ik mijn opleiding bij hem mocht voltooien. Helaas heeft hij de beëindiging van dit onderzoek niet meer mogen beleven.

Zeergeleerde Mook, Geleerde Ten Hoor, Geleerde Van Assendelft, jullie allen dank ik niet alleen voor de inzichten, kritiek en hulp, maar bovenal voor de vriendschap die ik mocht ontvangen.

Geleerde Tideman, Geleerde Van Ek en Geleerde Hamersma, jullie dank ik voor de hulp bij het nemen en verzenden van de bloed-monsters.

Zeergeleerde en Geleerde collega's en assistenten van het voormalige Coolsingel-Ziekenhuis te Rotterdam en het St.-Canisius-Ziekenhuis te Nijmegen, U allen dank ik voor Uw prettige medewerking en vriendschap. Bijzonder erkentelijk blijf ik voor Uw goede raad.

Eerwaarde zusters, hoofdzusters, eerste verpleegsters en verpleegsters, U dank ik voor de hulp en de steun die U mij hebt verleend.

Mejuffrouw Helder, beste Dora, jou dank ik voor het vele voorbereidende werk dat je voor mij hebt verricht toen het klinisch werk mij nog te veel in beslag nam. Dit heeft mijn werk in Groningen zeer bekort.

Mejuffrouw Vorenkamp, beste Willie, dank voor de grote zorg en accuratesse waarmee je de tekst van het proefschrift hebt getypt.

U allen met wie ik door Uw werkzaamheid in het Fysiologisch Laboratorium dagelijks in contact kwam, ben ik grote dank verschuldigd voor de vriendschap en de belangstelling voor mijn werk. Niet het minst dank ik U, Heren Niemeijer, Hofman en de Ruiter voor Uw hulp en adviezen en U Heren Meinders en Teuben voor het voortreffelijke teken- en fotowerk.

Mejuffrouw Gruys dank ik voor de diensten en hulp aan mij verleend.

Tenslotte dank ik de drukker voor de prettige samenwerking en de keurige uitvoering van dit werk.

INHOUDSOPGAVE

HOOFDSTUK I - INLEIDING.	1
HOOFDSTUK II - PLASMASUBSTITUTEN	5
HOOFDSTUK III - BEZINKINGSSNELHEID EN HAEMOGLOBINEGEHALTE BIJ PATIËNTEN NA TOEDIENING VAN EEN INFUUSVLOEISTOF	16
HOOFDSTUK IV - SYLLECTOMETRIE.	26
Beschrijving van de apparatuur.	26
Het maken van een syllectogram	31
Interpretatie van het syllectogram	34
HOOFDSTUK V - GELDROLVORMING NA TOEVOEGING VAN PLASMASUBSTITUTEN AAN GEWASSEN ERYTHROCYTEN EN AAN BLOEDMONSTERS IN VITRO	42
Geldrolvorming van gewassen erythrocyten geresuspendeerd in verschillende media	43
Invloed van de toevoeging van verschillende infuusvloei- stoffen op de geldrolvorming in mensenbloed	44
Bespreking van de resultaten.	47
HOOFDSTUK VI - GELDROLVORMING IN HET BLOED VAN PATIËNTEN VOOR EN NA TOEDIENING VAN EEN INFUUSVLOEISTOF. . .	54
HOOFDSTUK VII - INVLOED VAN DE TOEVOEGING VAN INFUUSVLOEISTOFFEN OP DE VISCOSITEIT VAN HET BLOED	73
HOOFDSTUK VIII - DISCUSSIE	81
SUMMARY.	85
LITERATUUR	91

HOOFDSTUK I - INLEIDING

Hoewel de hoge graad van ontwikkeling van de bloedtransfusie-techniek en de organisatie in vele landen van goed functionerende bloedtransfusiediensten, de vraag naar en de belangstelling voor plasmasubstituten enigszins heeft doen afnemen, zijn er niettemin nog steeds vele omstandigheden waarin het geven van een infuus met een plasmavervangingsmiddel het enige beschikbare middel is voor snelle aanvulling van het circulerende volume. In grote delen van de wereld zijn geen bloedtransfusiediensten aanwezig, vaak zijn de afstanden waarover het bloed of bloedplasma moet worden vervoerd groot en bij rampen en oorlogen van grote omvang blijken de transfusiediensten soms niet efficiënt te blijven en zijn niet steeds voldoende donores aanwezig. Zo werd tijdens de Koreaanse oorlog op grote schaal van dextranoplossingen gebruik gemaakt en soms alleen in de zeer ernstige gevallen bloed toegediend^{3, 11}. Maar ook in normale omstandigheden komen, zelfs in een medisch hoog ontwikkeld land, vele gevallen voor waarin het beter is niet te wachten op het uitvoeren van een bloedgroepbepaling, aanvoer van bloed van de bloedbank en kruisproef, maar in afwachting hiervan de therapie te beginnen met het toedienen van een andere vloeistof. Hier komt nog bij dat in de laatste jaren infuusvloeistoffen zijn ontwikkeld met zodanige eigenschappen^{16, 23} dat het soms wenselijk is deze *naast* bloed te gebruiken, niet als vervangmiddel, maar om het gunstige effect op de capillaire doorstroming dat door deze infuusvloeistoffen wordt uitgeoefend.

Het doel van het geven van een infuus is in eerste instantie het aanvullen en in stand houden van een voldoende groot circulerend volume. Hiertoe is het nodig, dat niet alleen water en zouten worden toegediend, maar ook een zodanige hoeveelheid van een macromoleculaire stof, dat de colloïdosmotische water aantrekking hoog genoeg wordt en blijft om het geïnfundeerde water binnen het vaatstelsel te houden. Reeds tijdens de eerste wereldoorlog werden hiertoe oplossingen van gelatine²² en arabische gom⁵ met enig succes gebruikt. Spoedig bleek echter dat aan de toediening van deze stoffen ook grote nadelen waren verbonden. Verder onderzoek

in vele laboratoria leidde langzamerhand tot een goed inzicht in de eisen waaraan een plasmasubstituut moet voldoen om veilig en met succes te worden toegepast. De belangrijkste van deze eisen zijn in de onderstaande negen punten samengevat³³.

1. Een oplossing van het plasmasubstituut moet een colloïdosmotische druk hebben van dezelfde orde van grootte als die van het bloedplasma.
2. Er moet voldoende van het plasmasubstituut in de bloedbaan blijven tot de plasma-eiwitconcentratie weer normaal is geworden. De stof moet echter toch in niet al te lange tijd worden uitgescheiden of afgebroken. Er moet géén langdurige stapeling in de weefsels voorkomen.
3. Het plasmasubstituut moet niet toxisch zijn en geen noemenswaardig antigeen effect hebben.
4. De suspensie-stabiliteit van het bloed moet door de toediening van het plasmavervangingsmiddel niet in aanzienlijke mate worden verlaagd.
5. De viscositeit van het bloed moet door de toediening van het plasmasubstituut niet worden verhoogd.
6. De stof moet zo constant kunnen worden geproduceerd, dat tussen verschillende charges geen functioneel belangrijke verschillen voorkomen.
7. De polydispersiteit moet niet te hoog zijn. Te kleine moleculen verlaten de bloedbaan te snel, te grote hebben een ongunstig effect op de suspensie-stabiliteit van het bloed.
8. De oplossingen moeten kunnen worden gesteriliseerd en kunnen worden bewaard zonder koeling.
9. De oplossingen moeten helder zijn, zodat contaminatie en andere veranderingen gemakkelijk opvallen.

Van de meest gebruikte plasmavervangingsmiddelen is door uitvoerig onderzoek in verscheidene landen (Zweden, Engeland, U.S.A. en Duitsland) nu wel komen vast te staan, in hoeverre aan deze eisen wordt voldaan. Dit echter met uitzondering van de invloed op de suspensie-stabiliteit van het bloed. In vele publicaties over de eigenschappen van plasmasubstituten wordt terloops medegedeeld, dat de bezinkingssnelheid van de erythrocyten door toediening van het plasmasubstituut toeneemt. Ook wordt soms een vermeerderde geldrolvorming van de erythrocyten vermeld. Hierbij valt op dat sommige auteurs deze verschijnselen practisch identificeren, terwijl andere er nauwelijks verband tussen leggen.

Door het fraaie onderzoek van Thorsén en Hint³⁵ is het verband

tussen geldrolvorming en bezinking tot in details bekend geworden. Zonder enige twijfel is geldrolvorming de belangrijkste voorwaarde voor de bezinking. Maar de bezinking hangt toch ook zo zeer van andere factoren af, dat de bepaling van de bezinkingssnelheid geen ideale methode is voor de quantitative bestudering van de geldrolvorming. Dit komt, bijvoorbeeld, duidelijk tot uiting in het feit dat door verlaging van de erythrocytenconcentratie de snelheid van de geldrolvorming afneemt, terwijl de bezinkingssnelheid groter wordt.

Het ligt voor de hand de bezinkingssnelheid te zien als de meest directe uitdrukking van de suspensie-stabiliteit van het bloed. Dan wordt of de geldrolvorming van de erythrocyten beschouwd als een misschien wel interessant, maar praktisch onbelangrijk bijverschijnsel, of aangenomen dat bezinkingssnelheid en geldrolvorming zo zeer parallel lopen, dat door meting van de een ook over de ander voldoende bekend wordt. Heeft enerzijds het werk van Thorsén en Hint aangetoond dat de bezinkingssnelheid geen zuivere maat is voor de geldrolvormingsneiging van de erythrocyten, anderzijds heeft het werk van Weis-Fogh³⁹ geleid tot de volgende conclusies. (1) De bloedstroom in praecapillairen, capillairen en venulen wordt door aggregaatvorming van de erythrocyten sterk gestoord en soms volledig geblokkeerd. (2) Deze aggregaatvorming is bijna steeds geldrolvorming. (3) Intravasculaire geldrolvorming treedt op, ook bij gezonde dieren, wanneer de stroomsnelheid beneden een bepaalde waarde komt. (4) Deze critische minimum stroomsnelheid neemt toe wanneer de geldrolvormingsneiging der erythrocyten groter wordt.

Verhoogde neiging tot geldrolvorming kan de microcirculatie in toenemende mate blokkeren, doordat een toename van de geldrolvorming de stroomsnelheid doet afnemen, hetgeen weer sterkere geldrolvorming ten gevolge heeft. Invloeden op de suspensie-stabiliteit van het bloed, vooral wat betreft hun gevolgen voor de microcirculatie, kunnen dus beter worden bestudeerd door directe bepaling van de neiging tot geldrolvorming, dan door bepaling van de bezinkingssnelheid.

Doordat de lichtreflectie van een bloedmonster sterk afhankelijk is van de mate van rouleauxvorming der erythrocyten, is door reflectiemeting de snelheid van de geldrolvorming te bepalen. Door Brinkman, Zijlstra en Jansonius^{6, 25, 43, 44, 47} is een op dit principe berustende methode ontwikkeld, voor de quantitative bepaling van de geldrolvormingssnelheid. Bij het in dit proefschrift beschre-

ven onderzoek werd deze methode gebruikt om de invloed van een aantal plasmasubstituten op de geldrolvorming der erythrocyten, zowel *in vitro* als *in vivo* na te gaan. Tevens werd door middel van een rotatieviscosimeter het effect van deze plasmasubstituten op de viscositeit van het bloed bepaald. Op deze wijze werd enig nieuw inzicht verworven in de mogelijke gevolgen van het toedienen van plasmasubstituten voor de capillaire doorstroming.

Om twee redenen werd bij dit onderzoek bijzondere aandacht besteed aan de dextranen. In de eerste plaats was de directe aanleiding tot dit onderzoek het overlijden van twee patiënten kort na de intraveneuze toediening van een dextranoplossing. Bij beide patiënten vond de patholoog-anatoom talrijke microthrombi in verscheidene organen. In de tweede plaats zijn sinds kort nieuwe dextranoplossingen beschikbaar gekomen, waarvan de toediening niet zo zeer een vergroting van het circulerend volume dan wel juist een verbetering van de microcirculatie beoogt¹⁶.

HOOFDSTUK II - PLASMASUBSTITUTEN

De belangrijkste vervangingsmiddelen voor bloed en bloedplasma die sinds 1945 klinisch zijn toegepast, zijn onder te brengen in drie groepen: eiwitten, hoogpolymere koolhydraten en kunststoffen¹⁰. Tot de eerste groep behoren de gemodificeerde gelatines, tot de tweede de dextranen, tot de derde het polyvinylpyrrolidon (PVP).

Over het Plasmagel[®], een infuusvloeistof van Franse herkomst*, zijn wat de aard van het colloïd betreft, maar zeer spaarzaam gegevens te verkrijgen ('Gélatine Fluide Modifiée'). Het gemiddelde molecuulair gewicht ligt tussen 35000 en 40000. De molecuulair gewichtsverdeling is aangegeven in fig. 1. De osmotische druk van de 3% oplossing is 28.5 mm Hg. De relatieve viscositeit ten opzichte van water is 2.2 bij 37° C. Het iso-electrische punt ligt bij pH 3.65. De samenstelling van de infuusvloeistof is als volgt.

Plasmagel[®]

Gemodificeerde gelatine	3	g
Natriumchloride	0.7	g
Calciumchloride	0.2	g
Aangevuld met water tot	100	ml

Het Haemaccel^{®**} bevat een polymerisatieproduct van partieel afgebroken gelatine. Het gemiddelde molecuulair gewicht is ongeveer 35000. De colloïdosmotische druk van de 3% oplossing is ongeveer gelijk aan die van het bloedplasma. De relatieve viscositeit ten opzichte van water is 1.7 tot 1.8. Het iso-electrische punt ligt tussen pH 4.5 en 5.0 en de pH van de infuusvloeistof is 7.1. De infuusvloeistof is als volgt samengesteld.

Haemaccel[®]

Polymerisaat van gelatine-afbraakproduct	3.5	g
(Stikstofgehalte 0.63 g)		
Natriumchloride	0.85	g

* Laboratoire Roger Bellon, Neuilly (Seine).

** Behringwerke A.G., Marburg-Lahn.

Kaliumchloride	0.038 g
Calciumchloride	0.07 g
Aangevuld met water tot	100 ml

In de groep van de hoogpolymere koolhydraten is het dextran zonder twijfel van het meeste belang. Dit polysaccharide is een polyglucose waarin de meeste bindingen tussen de glucosemoleculen van het α 1,6 type zijn. Dextran wordt geproduceerd door verschillende variëteiten van de bacterie *leuconostoc mesenteroides* in sucrose bevattende media. De bruto-reactie komt neer op



Bij deze polymerisatie ontstaan moleculen van zeer verschillende grootte. De molecuulair gewichten variëren van minder dan 1000 tot meer dan 100.000.000. Buitendien komen er ook bindingen van het α 1,3 en α 1,4 type voor. Dit is echter in hoge mate afhankelijk van de gebruikte bacteriestam. Bij gebruikmaking van de stam NRRL - B512 is meer dan 90% van de bindingen van het α 1,6 type. De tweede stap in het fabricageproces van voor klinisch gebruik geschikte dextran is het splitsen van het bacteriële product in kleinere moleculen. Buitendien moet het aldus verkregen product worden gefractioneerd om de graad van polydispersiteit te verminderen. Momenteel zijn een aantal dextranoplossingen van verschillend ge-

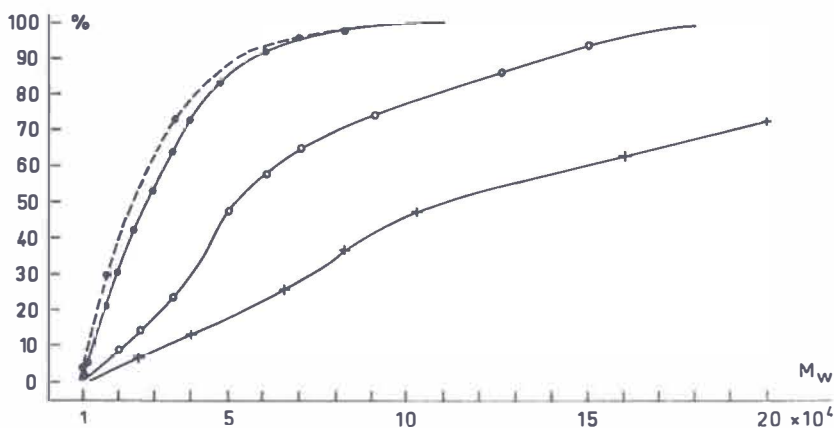


Fig. 1 - Molecuair gewichtsverdeling van vier plasmasubstituten. Op de x -as zijn de molecuair gewichten uitgezet (gewichtsgemiddelden). Op de y -as de percentages met molecuair gewicht \leq de bijbehorende waarde van M_w .

Dextran BP +--++

Macrodex® o-o-o

Rheomacrodex® •-•-•

Plasmagel® - - - -

middeld moleculair gewicht beschikbaar. In fig. 1 is de moleculair gewichtsverdeling van drie dextranoplossingen aangegeven. De samenstelling van de belangrijkste dextran bevattende infuusvloei-stoffen, die in de handel verkrijgbaar zijn, is als volgt.

Macrodex®*

Gedepolymeriseerd dextran	6	g
Natriumchloride	0.9	g
Aangevuld met water tot	100	ml

Gemiddeld moleculair gewicht 80.000.

Rheomacrodex®*

Gedepolymeriseerd dextran	10	g
Natriumchloride	0.9	g
Aangevuld met water tot	100	ml

Gemiddeld moleculair gewicht 40.000

Dextran BP*

Gedepolymeriseerd dextran	6	g
Natriumchloride	0.9	g
Aangevuld met water tot	100	ml

Gemiddeld moleculair gewicht 120.000.

In de bovengenoemde dextranen komen vrije aldehydgroepen voor. Het is mogelijk deze groepen te inactiveren door het natieve dextran te depolymeriseren in een oplossing die glycerol bevat. Er ontstaat dan het dextran-glycerol-glucoside, waarin de aldehydgroepen zijn vervangen door OH-groepen. Een oplossing van dextran-glycerol-glucoside wordt onder de naam Plasmodex®** in de handel gebracht. Het gemiddelde moleculair gewicht is 75.000 (laagste 10% : 40.000; hoogste 10% : 120.000). De samenstelling van de infuusvloei-stof is als volgt.

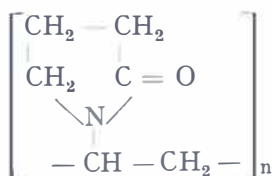
Plasmodex®

Dextran-glycerol-glucoside	6	g
Natriumchloride	0.9	g
Aangevuld met water tot	100	ml

Van de kunststoffen bevattende infuusvloei-stoffen is een oplossing van polyvinylpyrrolidon (PVP) het meest gebruikt. De formule van PVP is:

* In Nederland geproduceerd door Poviet Producten N.V., Amsterdam.

** Roskilde Medical Company, Roskilde, Denemarken.



De voor 1952 onder de naam Periston®* in de handel gebrachte PVP-oplossingen hadden een gemiddeld moleculair gewicht van ongeveer 50.000. De oplossing die nu onder dezelfde naam wordt verkocht, bevat een kleinere fractie grote moleculen; het gemiddelde moleculair gewicht ligt bij 30.000, variërend van zeer klein tot 80.000. De colloïdosmotische druk van de 4% oplossing is 50 mm Hg. De relatieve viscositeit ten opzichte van water is bij 30° C ongeveer 2. De samenstelling van de infuusvloeistof is als volgt.

Periston®

Polyvinylpyrrolidon	4.0	g
Natriumchloride	0.70	g
Kaliumchloride	0.042	g
Calciumchloride	0.05	g
Magnesiumchloride	0.0005	g
Natriumbicarbonaat	0.025	g
Aangevuld met water tot	100	ml

De hier gegeven gemiddelde moleculair gewichten berusten op gegevens die door de fabrikanten zijn verstrekt. Aangezien slechts zelden hierbij de methode is vermeld, die gebruikt werd ter bepaling van het gemiddelde moleculair gewicht van de oplossingen, is het niet zeker of het hier aantalgemiddelden of gewichtsgemiddelden betreft. Het aantalgemiddelde moleculair gewicht, M_n , is gedefinieerd als

$$(2.1) \quad M_n = \frac{\sum n_i M_i}{\sum n_i},$$

het gewichtsgemiddelde moleculair gewicht, M_w , als

$$(2.2) \quad M_w = \frac{\sum n_i M_i M_i}{\sum n_i M_i},$$

waarin n_i het aantal grammoleculen van moleculair gewicht M_i voorstelt en gesommeerd wordt over alle waarden van i . Wanneer

* Bayer Werke, Leverkusen.

Tabel 1 – Sedimentatieconstanten en gemiddelde molecuair gewichten van dextranoplossingen.

Dextranoplossing	Sedimentatie- constante (10^{-13} sec)	Gemiddeld mol. gew. volgens fabrikant	Methodebepaling gem. mol. gew.
Dextran BP	2.8	120.000	lichtverstrooiing
Macrodex®	2.5	80.000	lichtverstrooiing
Plasmodex®	2.2	75.000	?
Rheomacrodex®	1.9	40.000	lichtverstrooiing

een oplossing monodispers is, dat wil zeggen wanneer alle moleculen even zwaar zijn, dan is $M_n = M_w$. Bij polydisperse oplossingen, waarin dus moleculen van verschillend gewicht voorkomen, is $M_n \neq M_w$. Het gewichtsgemiddelde is dan steeds groter dan het aantalgemiddelde.

Van de methodes die ter beschikking staan voor de bepaling van het molecuair gewicht van macromoleculaire stoffen, wordt een aantalgemiddelde gevonden bij de methodes berustend op osmotische druk, sedimentatiesnelheid, oppervlakte van een monomoleculaire laag en bepaling van eindgroepen. Een gewichtsgemiddelde wordt gevonden bij de moleculairgewichtsbepaling door middel van viscositeit, lichtverstrooiing en sedimentatie-evenwicht. Van een aantal van de bij ons onderzoek gebruikte dextranoplossingen werd de sedimentatiesnelheid bepaald*. Tabel 1 geeft de gevonden sedimentatieconstanten in Svedberg eenheden (10^{-13} sec) en de gemiddelde molecuair gewichten van de onderzochte oplossingen volgens opgave van de fabrikanten. Bij gebrek aan nauwkeurige waarden voor de diffusieconstante is het niet goed mogelijk uit de sedimentatieconstanten de gemiddelde molecuair gewichten te berekenen. De omrekening zou echter de vergelijking met de door lichtverstrooiing gevonden molecuair gewichten niet vergemakkelijken, omdat deze laatste een gewichtsgemiddeld molecuair gewicht geven, terwijl uit de sedimentatieconstante een aantalgemiddelde volgt. De tabel toont een duidelijke afname van de sedimentatieconstante met de opgegeven molecuair gewichten. De met Plasmodex® gevonden waarden passen echter niet goed in de reeks. Het is mogelijk dat het door de fabrikant opgegeven molecuair

* Biochemisch laboratorium, R.U. Groningen (prof. dr. M. Gruber).

gewicht te hoog is. Een andere mogelijkheid is dat door de koppeling van het dextran met glycerol een andere molecuulvorm is ontstaan, waardoor de sedimentatieconstante lager is geworden.

Zoals uit de gegevens van hoofdstuk V blijkt, gelijkt Plasmodex[®] in zijn invloed op de geldrolvorming der erythrocyten meer op Rheomacrodex[®] dan op Macrodex[®]. Deze waarnemingen zijn beter in overeenstemming met de gevonden sedimentatieconstanten dan met de door de fabrikant opgegeven moleculair gewichten.

Van de genoemde plasmasubstituten zijn PVP en vooral de dextranen reeds gedurende een aanzienlijk aantal jaren op ruime schaal toegepast. Hoewel de gelatines behoren tot de stoffen die reeds vroeg als plasmasubstituut zijn geprobeerd²², is een meer algemene toepassing ervan toch lang uitgebleven. Gedurende de eerste wereldoorlog werd spoedig de voorkeur gegeven aan oplossingen van arabische gom, omdat men bevreesd was voor het overbrengen van tetanus door de gelatine-infuzen⁵. Ook blijken gelatine-oplossingen in het dierexperiment antigene eigenschappen te bezitten. Dit bezwaar is echter sinds kort overwonnen, doordat het gelukt is door repolymerisatie van partieel afgebroken gelatine een product te winnen dat geheel vrij is van antigene werking^{12, 21, 30, 32}.

In Frankrijk wordt het Plasmagel[®] thans in ruime mate toegepast. In de ons ter beschikking staande literatuur waren echter over de met deze infuusvloeistof verkregen resultaten geen gegevens te vinden. Over het Duitse Haemaccel[®] is de laatste tijd veel gepubliceerd^{12, 21, 30, 32}. Uit de gegevens blijkt dat deze gerepolymeriseerde gelatine inderdaad vrij is van antigene eigenschappen. Voor de behandeling van shocktoestanden blijkt Haemaccel[®] goed te voldoen. De werking is van beperkte duur, aangezien de halfwaardetijd in de bloedbaan ongeveer 4 uur bedraagt. Het grootste deel van de stof wordt via de urine uitgescheiden (74% in 4 dagen), de rest wordt door middel van de eigen proteolytische enzymen van het lichaam (trypsine en kathepsine) tot aminozuren afgebroken. Er vindt dus geen stapeling in de weefsels plaats. Dit wordt terecht beschouwd als een voordeel, vooral ten opzichte van PVP, dat zeer lang in sommige weefsels wordt vastgehouden. Over de invloed van Haemaccel[®] op de suspensie-stabiliteit van het bloed worden geen mededelingen gedaan. Bij de onderzoekingen van Thorsén en Hint³⁵ bleek, dat gelatine in een zelfde concentratie en bij een zelfde gemiddeld moleculair gewicht een sterkere aggregatie van de erythrocyten teweeg brengt dan dextran. Bij onze patiënten is Haemaccel[®] niet

toegepast. Bij de proeven *in vitro* (hoofdstuk V) werden echter zowel voor Plasmagel® als voor Haemaccel® een aantal gegevens verkregen, die een indruk geven van de invloed van deze infuusvloei-stoffen op de suspensie-stabiliteit van het bloed.

Als belangrijkste bezwaar tegen PVP wordt aangevoerd, dat deze stof langdurig in sommige organen wordt opgeslagen en ter plaatse histologische veranderingen teweeg brengt. Zo vonden Gall en medewerkers^{2, 37} door middel van leverbiopsiën, dat tussen 3 en 6 maanden na een infuus van 1000 ml 3.5% of 4.5% PVP, depots van deze stof ter grootte van maximaal 50 μ in diameter, in de cellen van Kupfer en ook vrij tussen die cellen aanwezig waren. Soms was er ook enige ontstekingsreactie. Thrower en Campbell³⁷ daarentegen vonden bij hun proeven met konijnen geen histologische veranderingen in longen, lever of nieren en geen aanwijzingen voor stapeling van PVP in de lever.

Het behoeft geen verwondering te wekken dat bij dit soort onderzoeken dikwijls tegenstrijdige uitkomsten worden gevonden. Het gedrag van een colloïd in het lichaam wordt namelijk in hoge mate bepaald door de grootte van de moleculen. Nu is het wel zeker dat er tussen de door de verschillende onderzoekers gebruikte preparaten aanzienlijke verschillen, zowel in gemiddeld moleculair gewicht als in moleculair gewichtsverdeling voorkomen, terwijl ook kleine verschillen in chemische structuur niet met zekerheid kunnen worden uitgesloten. Bij de dextranen kunnen deze verschillen in chemische structuur bij preparaten van verschillende herkomst zelfs aanzienlijk zijn. Wat betreft de vraag naar de mate van stapeling van PVP vonden Ravin en medewerkers^{2, 37} door gebruik te maken van PVP, dat met ¹³¹I en ¹⁴C gemerkt was, dat PVP met een moleculair gewicht groter dan 110.000 jarenlang in de cellen van het reticulo-endotheliale systeem wordt opgeslagen. Bij moleculair gewichten kleiner dan 25.000 wordt de stof vlot door de nier uitgescheiden. PVP met moleculair gewicht tussen 25.000 en 40.000 wordt in enkele dagen uitgescheiden. Voor klinisch gebruik worden aanbevolen als grenzen voor het moleculair gewicht 20.000 en 70.000. Bij dit onderzoek van Ravin werd tevens gevonden, dat PVP niet in het lichaam wordt afgebroken en dat het niet vanuit het bloed in de hersenen doordringt, noch de placenta passeert.

Het effect van PVP-infuzen op het bloedvolume en op de suspensiestabiliteit van het bloed hangt eveneens sterk van het gemiddelde moleculair gewicht af. Arden en medewerkers² bereikten met een Brits PVP preparaat (Plasmosan®, gemiddeld moleculair ge-

Tabel 2 = Dextranspiegel in het bloed en uitscheiding in de urine, na i.v. toediening van 750 ml Zweedse dextran (45 g), volgens Rudin³¹.

Tijd	Bloedspiegel	Uitscheiding in urine
2 uur	73	—
8 uur	55	—
1e dag	42	33
2e dag	27	3
3e dag	19	spoor
4e dag	13	—
5e dag	6	—

Alle gegevens in ‰ van de uitgangswaarde.

wicht ongeveer 50.000) aanvankelijk wel een stijging van de gedaalde bloeddruk; bij operaties die langer duurden dan 1½ uur en bij aanzienlijk bloedverlies, was het echter steeds nodig bloed bij te geven om de druk op een aanvaardbare waarde te houden. Na Plasmosan® toediening werd meestal een geringe toename van de bezinkings-snelheid der erythrocyten gevonden.

Doordat bij de productie van dextranen tegenwoordig vrijwel overal gebruik gemaakt wordt van leuconostoc mesenteroides, stam NRRL-B512, komen er geen grote structuurverschillen meer voor tussen de preparaten van verschillende herkomst. Zoals reeds boven vermeld, zijn er echter grote verschillen in gemiddeld moleculair gewicht en moleculair gewichtsverdeling³³. En het is ook hier weer juist het moleculair gewicht dat in hoge mate het gedrag van de dextran in het lichaam bepaalt. Fig. 2 toont hoezeer de uitscheiding van dextran door de nier afhangt van de moleculair grootte. Bij een moleculair gewicht van minder dan 10.000 passeren de dextran-moleculen zeer gemakkelijk de glomeruli, terwijl bij moleculair gewichten boven 50.000 de clearance vrijwel nul is. Tubulaire terug-resorptie of secretie van dextran komt niet voor.

Uit deze gegevens omtrent de uitscheiding van dextran door de nier, waarmee de mate van ontsnapping naar de extra-vasculaire ruimte zonder twijfel ongeveer parallel loopt, volgt dat de half-waardetijd van dextran in de bloedbaan eveneens door de moleculair gewichtsverdeling wordt bepaald. Het verloop van de dextranspiegel in het bloed en de uitscheiding in de urine werd door Rudin³¹ onderzocht voor een dextranoplossing van Zweedse herkomst

(Macrodex[®]). Zijn uitkomsten zijn in tabel 2 samengevat. De halfwaardetijd is hier ruim 8 uur. Tot ongeveer dezelfde uitkomsten kwamen Hammarsten en medewerkers²⁰ voor een in de U.S.A. geproduceerde dextranoplossing. Uit het onderzoek van Terry en medewerkers³⁴, waarbij gebruik werd gemaakt van met ^{14}C gemerkte dextran, blijkt dat dextran in het lichaam wordt afgebroken. Van de in dextran toegediende ^{14}C werd een aanzienlijk deel (maximaal 26.8% in 13 dagen) als $^{14}\text{CO}_2$ uitgeademd. Het gemiddelde molecuulair gewicht (M_w) van deze dextran was 66.000.

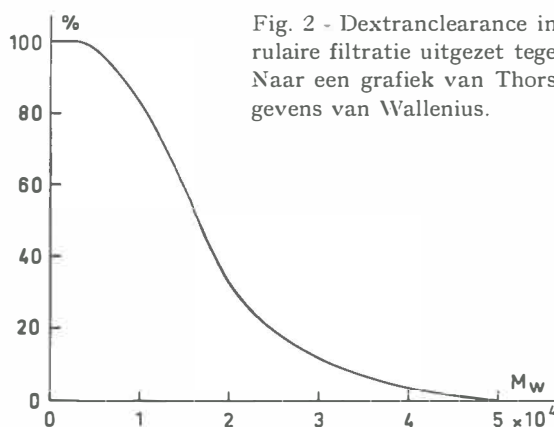


Fig. 2 - Dextran clearance in procenten van de glomerulaire filtratie uitgezet tegen het molecuulair gewicht. Naar een grafiek van Thorsén^{36, 38}, gebaseerd op gegevens van Wallenius.

Ook werd bij dit onderzoek gevonden dat er dextran in verschillende organen werd opgeslagen, vooral in de lever en in de lymfeklieren. Het lijkt erop dat de dextran die niet wordt uitgescheiden, in de weefsels wordt opgeslagen en langzaam afgebroken. Hoewel bij dierexperimenten voorbijgaande histologische veranderingen zijn beschreven na toediening van grote hoeveelheden dextran, vooral in de nieren, is het niet waarschijnlijk dat door de nieuwere dextranoplossingen, toegepast in de gebruikelijke doseringen schade wordt aangericht^{7, 13, 14}. Zelfs bij een patiënt die enkele weken voor de dood ongeveer 1 kg dextran kreeg toegediend, werden geen histologische afwijkingen gevonden^{15, 17, 18, 19}.

Over de bruikbaarheid van dextranoplossingen voor de behandeling van bloedverlies en shocktoestanden bestaat nauwelijks verschil van mening. Ook volgens onze eigen ervaring is het mogelijk, zelfs

bij aanzienlijk bloedverlies, alleen door dextraninfuzen bloedvolume en bloeddruk op een aanvaardbaar peil te houden. Door de onderzoeken van Artz en medewerkers^{3, 11} tijdens de Koreaanse oorlog zijn de grenzen en mogelijkheden van de dextrantherapie tamelijk goed bekend geworden. In de loop van dit onderzoek werden 4000 eenheden (= 500 ml) dextran toegediend aan in totaal 2000 gewonden. Het gemiddelde moleculair gewicht van de dextranoplossingen varieerde van 43.000 tot 48.000. Ondanks dit lage moleculair gewicht, waarvan een snelle uitscheiding het gevolg was (6 uren na de beëindiging van het infuus was gemiddeld nog maar 21% in de bloedbaan) voldeden deze dextranoplossingen goed. Wanneer het bloedverlies echter groter was dan 1500 ml, was het nodig ook bloed toe te dienen. Een daling van het haemoglobine gehalte met 25% wordt over het algemeen nog goed verdragen. Bij een sterkere afname dreigt echter het gastransport door het bloed in gevaar te komen.

In het bovenstaande is gesteld dat tijdens de Koreaanse oorlog met dextran goede resultaten werden bereikt, *ondanks* het lage gemiddelde moleculair gewicht van de gebruikte oplossingen. Deze formulering is juist in zoverre hiermee gezegd wordt, dat toch nog een voldoende colloïdosmotisch effect werd verkregen. Wat echter het effect van de dextraninfuzen op de microcirculatie betreft, zou het misschien juist zijn te stellen dat de resultaten goed waren, *dankzij* het lage moleculair gewicht. Gelin en Ingelman¹⁶ vonden bij een patiënt met een onderbeenfractuur duidelijke aggregatie en stasis van erythrocyten in de venulen van de conjunctiva. Beide verdwenen door het infunderen van 500 ml dextran met een gemiddeld moleculair gewicht van 40.000 (Rheomacrodex®).

Gelin en Ingelman¹⁶ hebben voorgesteld onderscheid te maken tussen *flow improvers* en *plasma expanders*. Deze terminologie legt duidelijk de nadruk op de twee belangrijkste effecten van de toediening van een plasmasubstituut: vergroting van het circulerende volume en beïnvloeding van de suspensie-stabiliteit en daardoor van de microcirculatie. Helaas sluiten beide eigenschappen elkaar min of meer uit. Een goede *plasma expander* is doorgaans niet alleen geen *flow improver*, maar heeft juist vaak een ongunstig effect op de capillaire circulatie.

Zoals in hoofdstuk V nader zal worden uitgewerkt, blijken er tussen de verschillende plasmavervangingsmiddelen in dit opzicht aanzienlijke verschillen te bestaan. Sommige van dezestoffen leveren,

reeds wanneer ze worden toegediend met zulk een gemiddeld moleculair gewicht en in zulk een concentratie dat er een nauwelijks voldoende effect op het bloedvolume en de bloeddruk wordt verkregen, toch reeds gevaar op voor de capillaire doorstroming. Van andere zijn daarentegen oplossingen te bereiden die tot op zekere hoogte zowel *plasma expander* als *flow improver* zijn.

HOOFDSTUK III - BEZINKINGSSNELHEID EN HAEMOGLOBINEGEHALTE BIJ PATIENTEN NA TOEDIENING VAN EEN INFUUSVLOEISTOF

Zoals reeds in hoofdstuk I vermeld, was de directe aanleiding tot dit onderzoek het plotseling overlijden van twee patiënten, kort na de intraveneuze toediening van een dextran-infuus.

Geval 1

Een 37 jaar oude vrouw, die ongeveer 19 weken gravida was, werd opgenomen wegens partus immaturus. De obstetrische anamnese was als volgt:

- 1942: abortus, 2 maanden
- 1944: normale partus
- 1945: abortus, 3 maanden
- 1946: abortus, 3½ maand
- 1948: normale partus
- 1950: abortus, 4½ maand
- 1952: normale partus.

Patiënte was lijdende aan asthma. Bloedgroep A, rhesus positief, reactie van Wassermann negatief. Patiënte was regelmatig poliklinisch gecontroleerd en er waren geen bijzonderheden gevonden, met name geen intoxicatie. Zij werd opgenomen in de nacht van 5 op 6 augustus 1956, nadat de vrucht thuis geboren was. Zij was matig anaemisch. Spoedig na opname kreeg zij een infuus van een dextranoplossing, werd kort daarna kortademig en zeer cyanotisch. Ze kreeg zuurstof toegediend. Patiënte overleed om 2.10 uur, ongeveer 1½ uur na opname.

Klinische diagnose: vruchtwaterembolie? Luchtembolie?

Bij de obductie* (A 1843) werd het volgende gevonden. Vloeibaar bloed in alle organen. Veel leucocyten in alle vaten. Septische haarden in de lever, infectie milt (sepsis), longoedeem, verkalkte mesenteriale lymfeklieren en tracheitis catarrhalis. De diagnose was hier niet geheel duidelijk; coli sepsis? afibrinogenaemie?

Geval 2

Een 21 jaar oude vrouw, gravida, à terme. Eerste zwangerschap. In de laatste maanden van de zwangerschap klaagde patiënte over hoofdpijn en moeheid. Er was een matige hypertensie met oedeem. Haemoglobine 62%. Bloedgroep O, rhesus positief, reactie van Wassermann negatief. Patiënte werd behandeld met zoutloos dieet. Op 12 november 1956 geraakte zij in partu. Om 3.15 uur was de ontsluiting volledig en werden de vliezen gebroken. Om 3.45 uur

* Verricht door het Centr. Path.-Anat. Laboratorium, Rotterdam, hoofd indertijd: wijlen dr. M. Straub.

klaagde zij over slecht zien. Zij zou dit al eerder hebben gehad. Om 4.15 uur spontane partus. Retentio placentae. 5.30 uur consult van de buitendienst, wegens bloedverlies. Patiënte was toen rustig en passief, pols goed, tensie 110/80. De handgreep van Credé mislukte, waarna de placenta manueel werd verwijderd. Bij natasten van de uterus werd geen scheur of placenta-weefsel gevonden. De ingreep werd goed verdragen, tóch verloor de vrouw nog wat bloed en was de pols slap. Patiënte kreeg 0.15 mg ermetrine intramusculair en tevens nog een infuus van 500 ml Macrodex®. De tensie was toen 120/80. Aangezien de uterus atonisch bleef, met af en toe bloed en stolsels, werd opname geadviseerd. Direct na de opname om 7.00 uur werd catheterurine afgenomen. Albumen en erythrocyten positief, geen cylinders. Uterus taponade. Tensie 90/60. Patiënte kreeg verder Macrodex® en bloed. Patiënte werd onrustig, en de ademhaling stokkend. Zij overleed om 9.15 uur, ongeveer 2½ uur na toediening van het infuus. Gelukkig werd, gezien de onzekere doodsoorzaak, een sectie toegestaan. Bij de obductie (A 2182) werd het volgende gevonden. Vaginaalscheur met uitgebreide retroperitoneale bloeding. In de longen thrombi, daarnaast hoornlamellen (vruchtwaterembolie), plotseling in combinatie. Veel leucocyten. In het leverweefsel waren stervormige bloedinkjes aanwezig. Er waren gezwollen stercellen en microthrombi. Het hart bevatte dun vloeibaar bloed. Aan de vaten geen bijzonderheden. In de nieren hyaline druppeltjes degeneratie van de tubuli contorti. Eiwit cylinders in de lissen van Henle. Verder geen bijzonderheden. Conclusies van de patholoog-anatoom waren de volgende: Nier: eclampsie. Lever: eclampsie. Long: vruchtwaterembolie.

Het valt op dat bij deze secties in alle organen onstolbaar bloed wordt gevonden en dat in verschillende organen microthrombi aanwezig zijn. In de eerste plaats is nu door een beter begrip van de veranderingen in het stollingsmechanisme bij de vruchtwaterembolie bekend, dat naast de onstolbaarheid van het bloed toch thrombi kunnen voorkomen. In 1956 leek ons deze combinatie nog onmogelijk. Daarom werd toen door de patholoog-anatoom (dr. Daamen) de mogelijkheid geopperd, of het dextraninfuus niet een rol bij het tot stand komen van deze combinatie zou spelen. In de tweede plaats zijn er aanwijzingen dat dextran een remmende invloed kan uitoefenen op de bloedstolling²⁴. Bovendien is reeds lang bekend dat door dextran de neiging tot aggregaatvorming van de erythrocyten kan worden bevorderd^{35, 39}.

Om een indruk te krijgen van de invloed van de dextraninfuzen op de suspensie-stabiliteit van het bloed werd bij een aantal patiënten* op de 1ste, 3de, 5de en 7de dag en zo mogelijk ook nog op de 9de en 11de dag na het dextraninfuus, de bezinkingsnelheid der erythrocyten en het haemoglobinegehalte bepaald. Voor dit onder-

* Coolsingel Ziekenhuis (later 'Dijkzigt'), Rotterdam, afdeling gynaecologie (dr. A. L. C. Schmidt).

zoek werd een zo veel mogelijk homogene groep patiënten gekozen. In het onderzoek werden alleen betrokken patiënten met fluxus na abortus incompletus bij een zwangerschap van niet ouder dan 3 maanden. De therapie bestond uit curettage. Al naar de toestand van de patiënten werd eventueel bloed of een plasmasubstituut toegediend.

Bij de bepaling van de bezinkingssnelheid (BSE) en het haemoglobinegehalte werd als volgt te werk gegaan. De BSE werd op de in Nederland gebruikelijke wijze bepaald. In een bezinkingsspuut werd 0.4 ml citraatoplossing met bloed tot 2 ml aangevuld. Er werd naar gestreefd de afname van het bloed uit de cubitaal vene steeds door dezelfde persoon te laten verrichten. Na goed mengen van bloed en citraatoplossing, werd het bloed in Westergren buisjes uitgezet. De daling van het plasma/erythrocyten grensvlak werd na een uur afgelezen.

Ook bij de haemoglobinebepaling werd er naar gestreefd de afname van het bloed steeds door dezelfde persoon te laten verrichten. Er werd een zodanige vingerprik gegeven, dat het bloed spontaan te voorschijn kwam.

Stuwing van de vinger werd zo veel mogelijk voorkomen. Het haemoglobinegehalte werd bepaald als zure haematine in de haemometer volgens Sahlie. De aflezing van de haemometer geschiedde in goed daglicht, na 60 sec. en steeds door dezelfde persoon.

De bij dit onderzoek betrokken patiënten werden verdeeld in 5 groepen. De eerste groep patiënten kreeg alleen Macrodex®, de tweede groep Macrodex® en bloed, de derde groep alleen bloed, de vierde groep Periston® en de vijfde groep geen infuus. De bij dit onderzoek verkregen resultaten zijn samengevat in tabel 3. De volledige gegevens van een aantal patiënten van iedere groep zijn weergegeven in de fig. 3-7.

Bij de beschouwing van dit materiaal valt in de eerste plaats op dat de BSE van de patiënten die Macrodex® kregen of een combinatie van Macrodex® en bloed, aanzienlijk hoger is dan die van de patiënten die alleen bloed of Periston® kregen toegediend. De waardes van deze laatstgenoemde groepen liggen echter weer duidelijk boven die van de controlegroep. De lagere BSE-waardes in de controlegroep worden echter stellig ten dele veroorzaakt door het hogere haemoglobinegehalte. Evenzo is waarschijnlijk het lage haemoglobinegehalte van de patiënten in de groep die Macrodex® en bloed kregen, mede-oorzaak van het feit dat de BSE-waardes van deze groep nog duidelijk hoger zijn dan die van de groep die alleen Macrodex® kreeg.

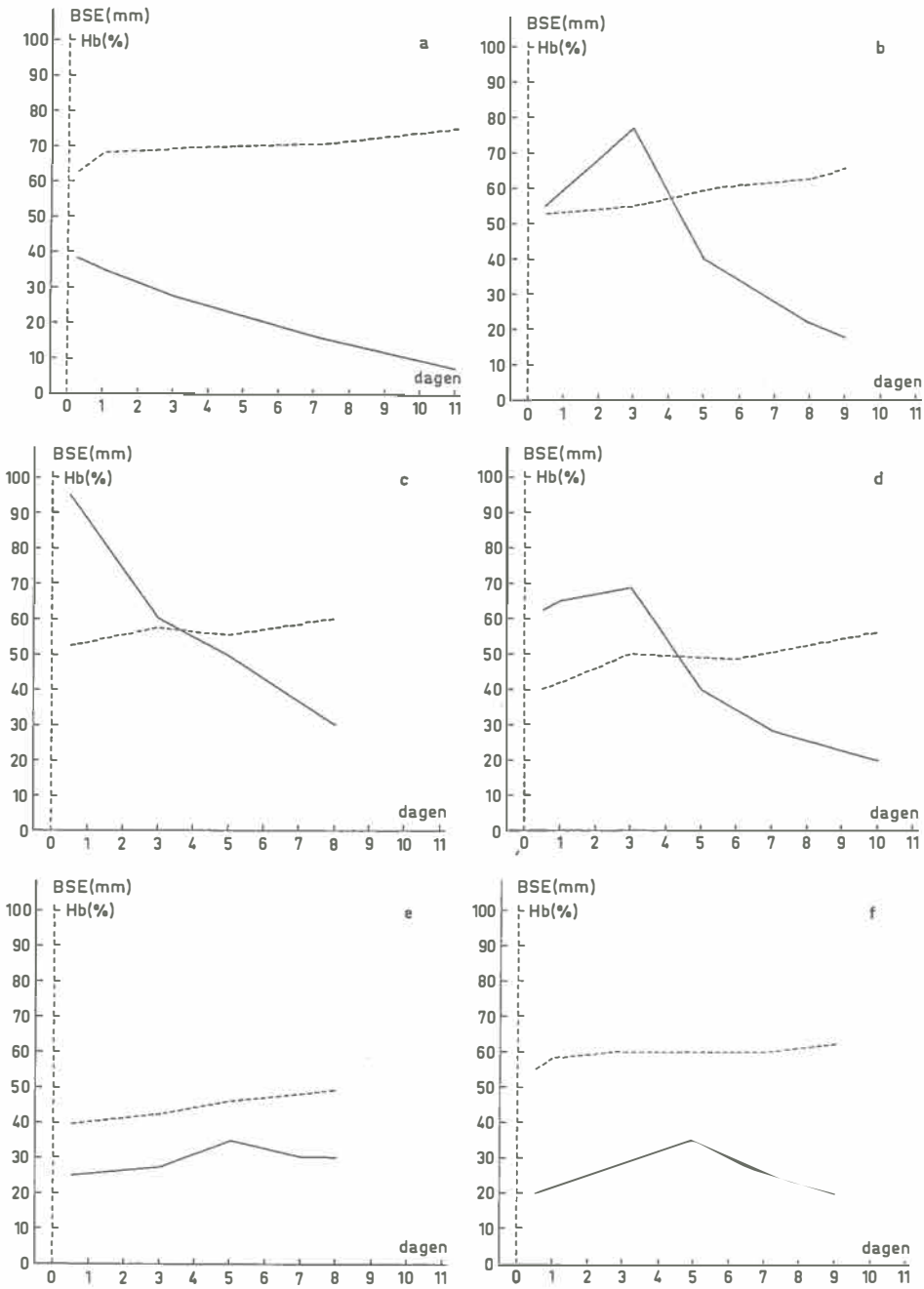


Fig. 3 - Verloop van BSE en haemoglobinegehalte gedurende een aantal dagen na een nfuus van Macrodex®

i. 1000 ml

b. 2000 ml

c. 1000 ml

l. 1000 ml

e. 500 ml

f. 500 ml

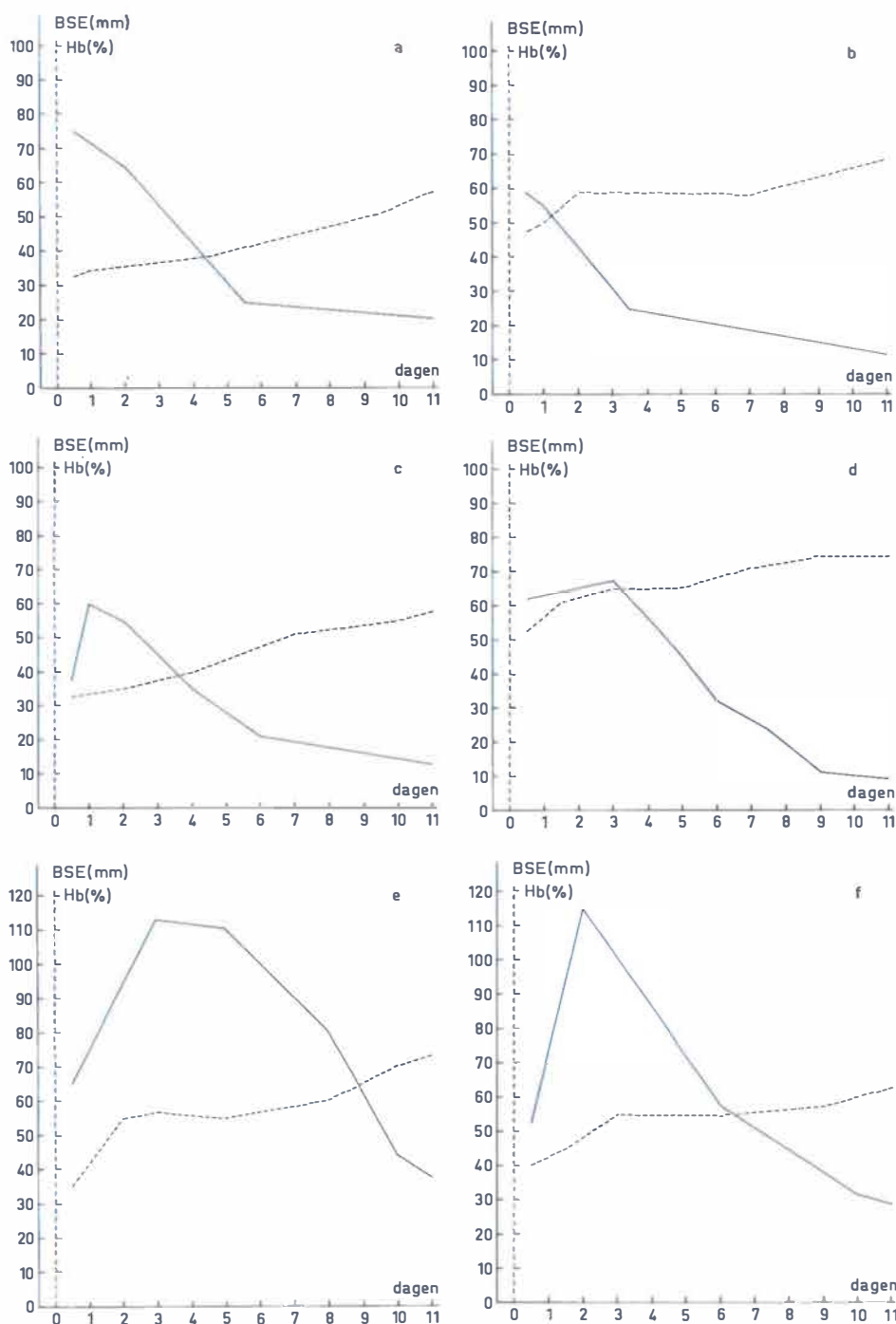


Fig. 4 - Verloop van BSE en haemoglobinegehalte gedurende een aantal dagen na een infuus van MacroDEX® en bloed.

a. 500 ml + 500 ml

b. 500 ml + 500 ml

c. 1000 ml + 1000 ml

d. 1000 ml + 500 ml

e. 2500 ml + 2500 ml

f. 500 ml + 500 ml

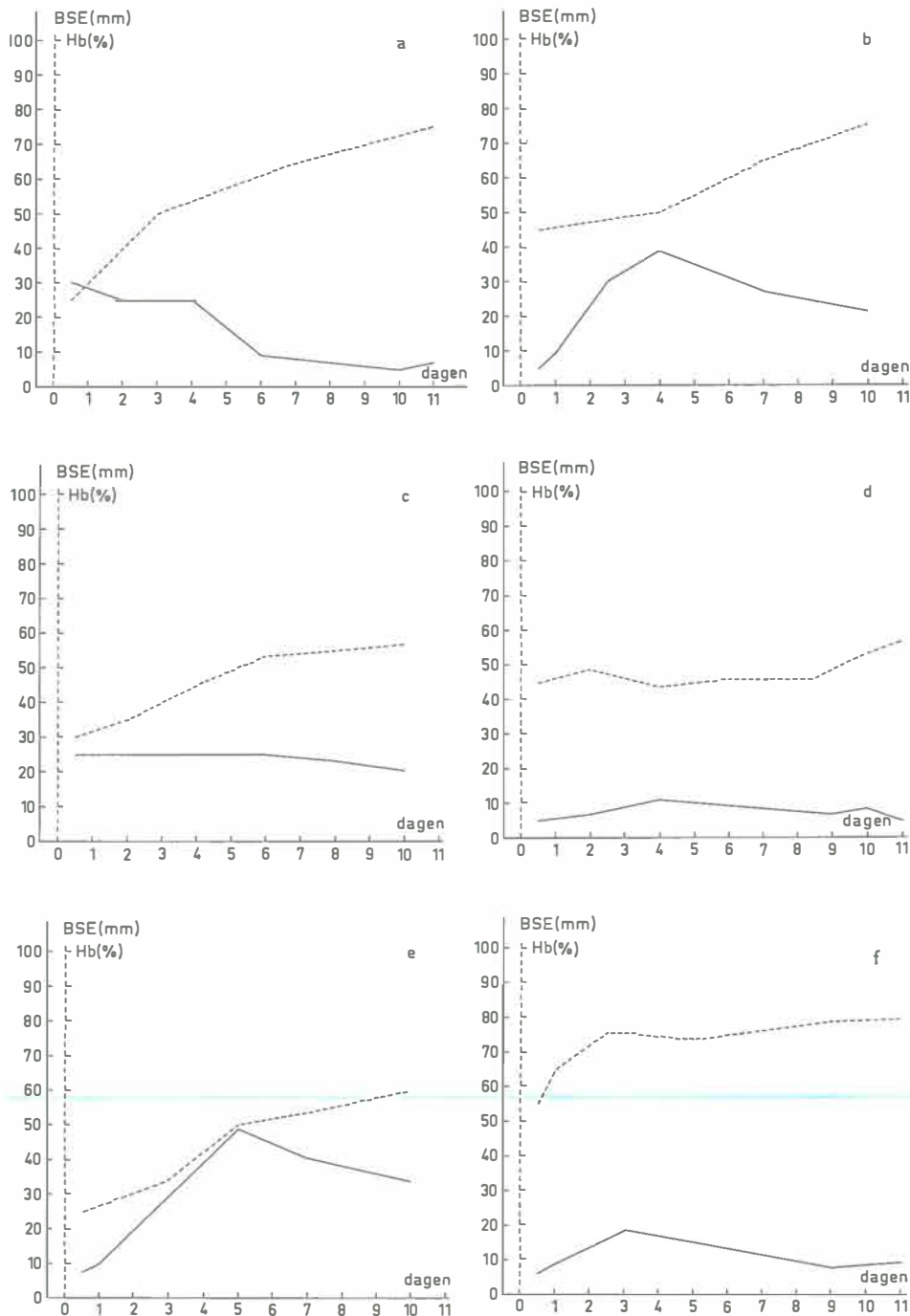


Fig. 5 - Verloop van BSE en haemoglobinegehalte gedurende een aantal dagen na een infuus van bloed.

a. 1000 ml

b. 500 ml

c. 1000 ml

d. 500 ml

e. 1000 ml

f. 500 ml

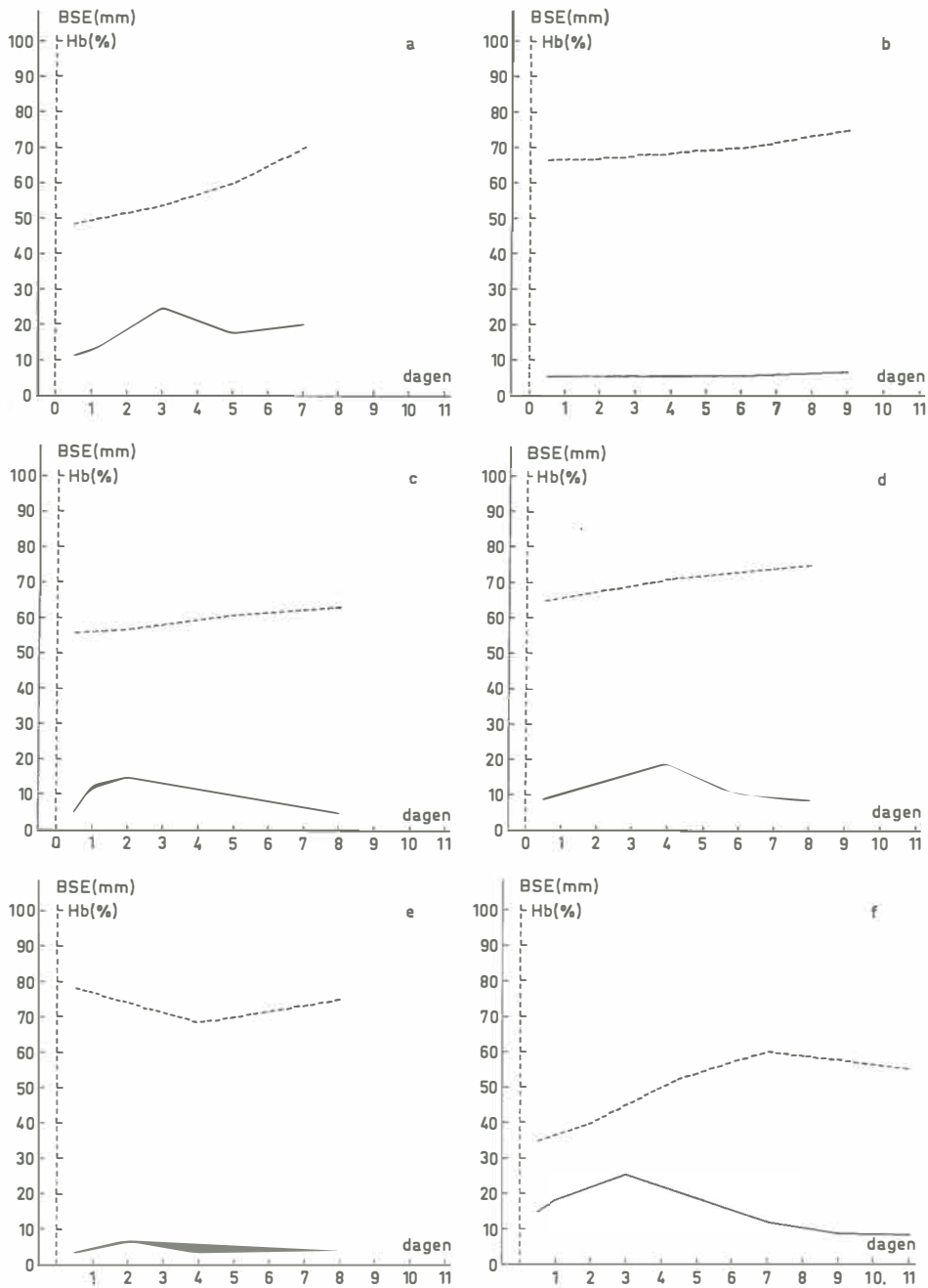


Fig. 7 - Verloop van BSE en haemoglobinegehalte gedurende een aantal dagen bij patiënten die geen infuus kregen.

Tabel 3 – BSE en haemoglobinegehalte na gebruik van verschillende infuusvloeistoffen

	BSE		Hb		n
	Gemiddeld	Grenzen	Gemiddeld	Grenzen	
Macrodex®					
1e dag	45	15-90	52	32-68	14
3e dag	47	15-78	54	42-68	
5e dag	35	10-56	58	44-70	
7e dag	24	8-46	56	48-71	
Macrodex® en Bloed					
1e dag	64	20-120	46	24-68	30
3e dag	82	34-148	49	28-64	
5e dag	65	25-129	52	34-65	
7e dag	52	15-96	53	45-71	
Bloed					
1e dag	23	7-49	56	30-75	19
3e dag	33	11-65	54	29-74	
5e dag	32	7-57	57	40-74	
7e dag	24	7-46	62	50-78	
Periston®					
1e dag	26	15-43	55	50-58	4
3e dag	22	18-28	58	52-62	
5e dag	23	20-26	59	54-64	
7e dag	20	10-28	60	54-66	
Controle					
1e dag	13	2-25	65	48-78	12
3e dag	16	3-25	65	54-76	
5e dag	14	2-26	67	58-80	
7e dag	11	2-20	69	60-82	

BSE in mm gedurende het eerste uur.

Hb in %; 100% = 14.5 g/100 ml

n = aantal patiënten.

Deze waarnemingen bevestigen dus het reeds lang bekende feit³⁵, dat door dextraninfuzen de bezinkingssnelheid van de erythrocyten toeneemt. Tevens werd gevonden dat Periston[®] zeer weinig invloed uitoefent op de BSE. Deze infuusvloeistof werd echter slechts in vier gevallen toegepast, omdat het effect op de bloeddruk onvoldoende was.

De verschillen in haemoglobinegehalte tussen de verschillende groepen maakt een beoordeling van de BSE-waardes moeilijk. Tevens is op grond van dit materiaal nauwelijks een uitspraak te doen over de betekenis van de waargenomen afname van de suspensie-stabiliteit van het bloed voor de microcirculatie. Om deze redenen werd besloten het onderzoek voort te zetten met directe bepaling van de geldrolvorming van de erythrocyten.

HOOFDSTUK IV - SYLLECTOMETRIE

Enkele jaren geleden ontwikkelden Brinkman, Jansonius en Zijlstra^{6, 25, 43, 44} een reflectometrische methode voor de quantitative bestudering van de geldrolvorming van de erythrocyten. Deze methode, die de naam *sylllectometrie* kreeg (van het griekse συλλεγομαι: zich verzamelen) berust op de waarneming, dat de lichtreflectie van bloed aanzienlijk afneemt, wanneer de erythrocyten zich rangschikken in rouleaux. Niet alleen neemt dan het totale lichtverstrooiende oppervlak aanzienlijk af, maar buitendien neemt het smalle kanten-oppervlak, dat tot de lichtremissie veel minder bedraagt dan de concave vlakken van de erythrocyt, relatief toe⁴⁷.

Rouleauxvorming treedt op zodra het bloed niet meer in beweging is. Voor de bepaling van de geldrolvormingssnelheid wordt daarom bloed in een cuvette, met behulp van magnetische roering, in snelle circulaire beweging gebracht. Terwijl de lichtreflectie van het bloed wordt geregistreerd, wordt de drijvende kracht van de beweging plotseling uitgeschakeld. Er ontstaat nu een curve ('sylllectogram'), die een functie is van de geldrolvorming.

Als reflectometer voor de bepaling van de geldrolvormingssnelheid komen in aanmerking de CC oxymeter en de 'cycloop' oxymeter^{25, 47}. Voor ons onderzoek werd gebruikt een iets gewijzigde 'cycloop', met als registratie-instrument een Kipp Micrograph van het oudste type.

Beschrijving van de apparatuur

De apparatuur bestaat uit zes onderdelen.

1. Een bloedcuvette met aangebouwde instelcuvette.
2. Een magnetische roerder, voorzien van een rail waarover de cuvette snel uit het magneetveld kan worden geschoven.
3. Een 'cycloop'-oxymetermeetoog.
4. Een gemodificeerde 'cycloop'-schakelkast.
5. Een Kipp Micrograph (oud model).
6. Een schakelstuk ter verbinding van 'cycloop'-schakelkast en Micrograph.

De cuvettes zijn schematisch afgebeeld in fig. 8. In een blokje zwart perspex zijn naast elkaar twee cilindrische cuvettes uitgefreesd. De ene is gevuld met Oost-Indische inkt en afgesloten (instelcuvette). De andere kan, via buisjes waarin de conus van een Rekord spuit past, met bloed worden gevuld. Deze cuvette is voorzien van een roerdertje. Op het cuvetteblok past met een zwaluwstaart een zwart perspex plaatje met een cirkelvormig gat. In dit gat kan het meetoog worden geplaatst. Op deze wijze kan het meetoog gemakkelijk van de instelcuvette naar de meetcuvette en terug worden geschoven.

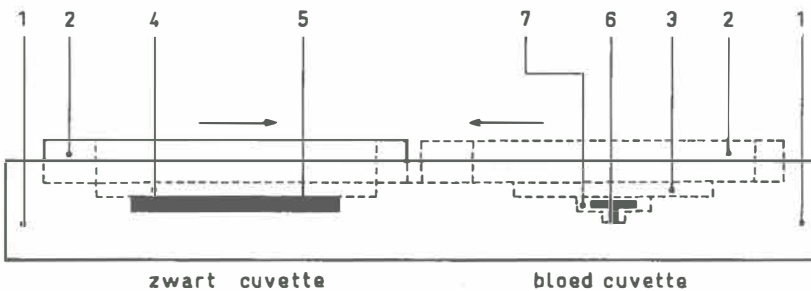


Fig. 8 - Cuvetteblok met links de instelcuvette ('zwart'-cuvette) en rechts de bloedcuvette. De pijlen geven aan hoe het meetoog heen en weer kan worden geschoven.

1. Zwart perspex blok.
2. Zwart perspex plaatje, waarin het meetoog wordt bevestigd.
3. Heldere, kleurloze perspex bovenplaat van de bloedcuvette.
4. Heldere, kleurloze perspex bovenplaat van de instelcuvette.
5. Ruimte gevuld met Oost-Indische inkt.
6. Roerdertje.
7. Ruimte voor het bloed.

Op de roermotor (Metrohm E 184; maximale snelheid 25 omwentelingen per sec) bevindt zich een rail die naar beide kanten evenveel uitsteekt. In deze rail wordt de cuvette met het meetoog gelegd (fig. 9). Wanneer de cuvette zich in de ene uiterste stand bevindt, is het roerstaafje juist gecentreerd in het draaiende magneetveld. In de andere uiterste stand van de cuvette op de roermotor, is het roerstaafje volledig buiten invloed van het magneetveld.

Het 'cycloop'-oxymetermeetoo⁴⁷ bevat drie lampjes. Eén ervan is voorzien van een Ilford 281 roodfilter. Voor de beide andere lampjes zijn speciale groene filters geplaatst met een zodanige doorlaatbaarheid dat het licht van deze lampjes door het bloed in het geheel niet wordt teruggekaatst. De meting in groen licht wordt bij

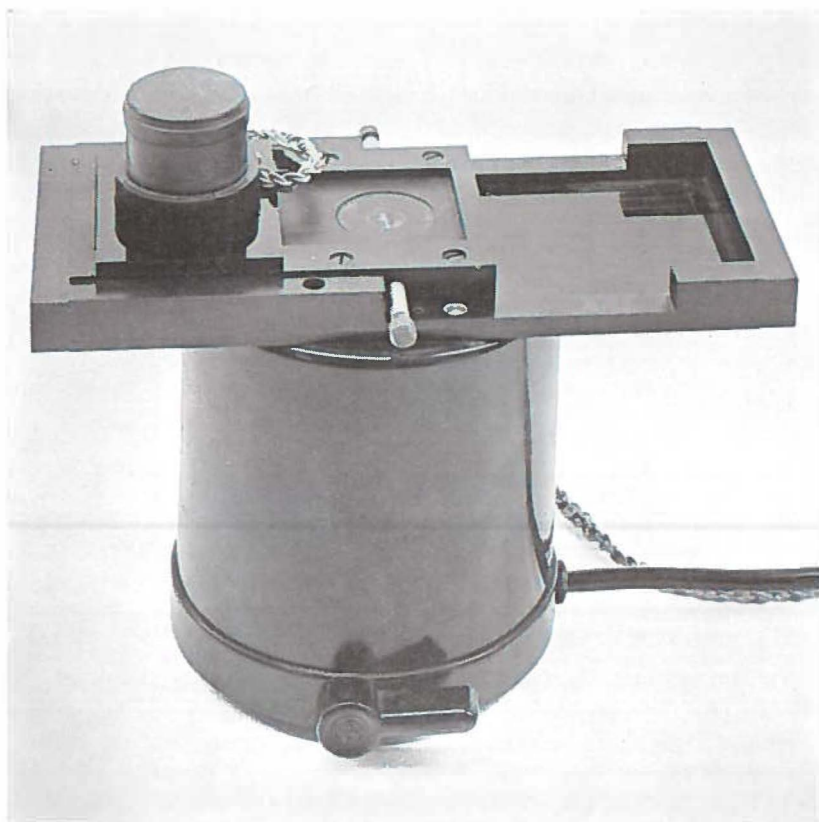


Fig. 9 - Magnetische roerder met opgebouwde perspex rail. In de rail ligt het cuvetteblok. De bloedcuvette is zichtbaar. De zwarte instelcuvette bevindt zich onder het meetoog. Voor de vulbuisjes van de bloedcuvette zijn uitsparingen in de railrand gemaakt. De vulbuisjes worden met een metalen plugje afgesloten.

oxymetrie *in vivo* gebruikt voor de nulpuntsinstelling. Aangezien bij metingen *in vitro* de nulpuntsinstelling beter kan gebeuren met behulp van een cuvette met Oost-Indische inkt, wordt bij dit werk alleen het rode lampje gebruikt. In de schematische afbeelding van het meetoog (fig. 10) is dan ook maar één lampje getekend.

Het meetoog wordt via de in fig. 10 aangegeven contacten, verbonden met de schakelkast (fig. 11). Deze bevat een gestabiliseerde voeding voor het lampje. In de kring van het lampje is ook een regelweerstand opgenomen. Hiermee kan de intensiteit van de belichting en dus de gevoeligheid van de apparatuur worden ingesteld.

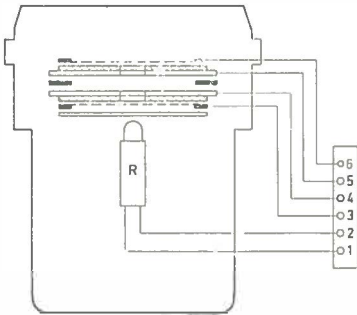


Fig. 10. - Vereenvoudigde voorstelling van een 'cycloop'-oxymetermeettoog. Licht van een endoscooplampje (R) passeert eerst een Ilford 281 roodfilter en valt dan door centrale openingen in de fotocellen op de cuvette. Het licht dat van de cuvette terugkaatst bereikt de voorste fotocel (meetcel; contacten 5 en 6). De achterste fotocel (compensatiecel; contacten 3 en 4) wordt door het lampje rechtstreeks belicht. De compensatiecel is bedekt met een grijsfilter om de gemiddelde belichtingsniveaus van de cellen ongeveer gelijk te maken.

In de kring van de compensatiecel bevindt zich een potentiometer, waarmee de sterkte van de compensatiestroom kan worden geregeld. In de standaard 'cycloop' schakeling is de compensatiestroom slechts over een beperkt gebied regelbaar. Voor de syllectometrie is de schakeling zo gewijzigd, dat de compensatiestroom van nul af continu regelbaar is. De schakelkast bevat een keuzeschakelaar waarmee de lampjes en de fotocellen van het meettoog in verschillende combinaties kunnen worden ingeschakeld. Bij de meting van de lichtreflectie van bloed in een cuvette blijft deze schakelaar steeds in de stand 'compensatie'. In deze stand zijn het rode lampje en beide fotocellen ingeschakeld.

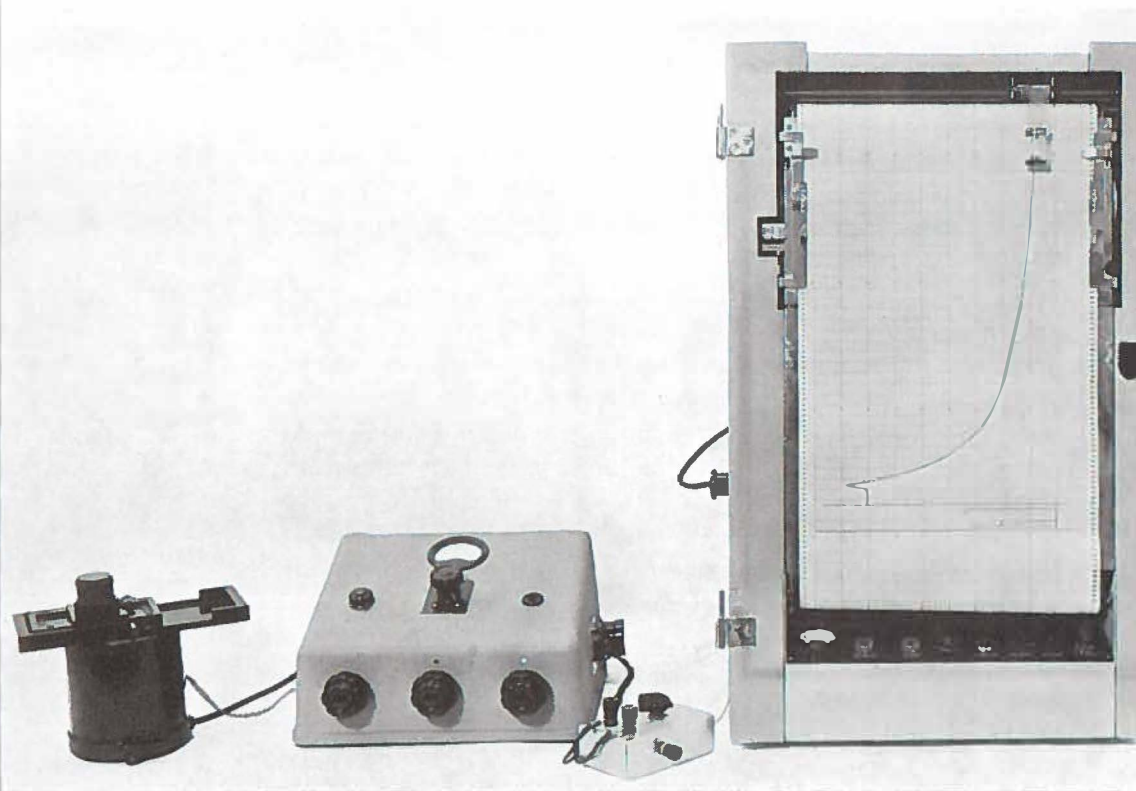
De verbinding tussen schakelkast en registratie-instrument wordt tot stand gebracht door een schakelstuk (fig. 11). Dit schakelstuk bevat een drie-standen-schakelaar. In stand '0' zijn de fotocellen kort gesloten. In stand ' $\frac{1}{4}$ ' ontvangt de Micrograph $\frac{1}{4}$ van de stroom die het meettoog afgeeft. In stand '1' staat de apparatuur op volle gevoeligheid. De schakelkast is dan direct verbonden met de Micrograph.

Aangezien de papiersnelheid van de Micrograph te gering is, is deze voorzien van een hulpmotor, waarmee een snelheid van 25 cm/min kan worden bereikt (1 cm = 2.4 sec).

De hier beschreven apparatuur komt, op één uitzondering na, overeen met de door Jansonius gebruikte²⁵. Jansonius gebruikte een afzonderlijke instelcuvette. Het op de roermotor geplaatste blokje bevatte alleen de bloedcuvette. Het is dan nodig het meettoog over te zetten van de instelcuvette naar de bloedcuvette. Hierbij komt steeds een beetje buitenlicht op de voorste fotocel, waardoor de schrijver een flinke uitslag maakt. De registratie wordt

hierdoor met een artefact ontsierd. Met de hier beschreven cuvette is dit niet het geval. Bovendien is het werken met deze cuvette gemakkelijker.

Fig. 11 - Overzicht van de apparatuur voor syllectometrie. Links de roer-motor met cuvette en meetoog. In het midden de schakelkast. Centraal op de schakelkast de keuzeschakelaar, die tijdens het maken van syllectogrammen steeds in de stand 'compensatie' blijft. Van de drie knoppen op de schakelkast wordt de linker bij de syllectometrie niet gebruikt; met de middelste wordt de regelweerstand in de kring van het lampje ingesteld (gevoeligheids-regeling); met de rechter knop wordt de compensatiepotentiometer ingesteld (compensatieregeling). Rechts het registratie-apparaat, een Kipp Micro-graph (oud model). Op de voorgrond tussen schakelkast en Micrograph het schakelstuk met de gevoeligheidstrappen 0, $\frac{1}{4}$, en vol.



Het maken van een syllectogram

a. Voorbereiding van het bloedmonster

1. Het te meten bloedmonster wordt verkregen door venapunctie en met heparine onstolbaar gemaakt.
2. Om de invloed van verschillen in zuurstofverzadiging op de licht-reflectie te elimineren, wordt elk te meten bloedmonster volledig met zuurstof verzadigd. Hiertoe wordt 2 ml bloed gedurende 5 min gedraaid in een kleine cilindrische tonometer (fig. 12). In de eerste minuut wordt de tonometer gedurende 15 sec met zuurstof doorgeblazen met een snelheid van 1 l/min. De tonometers worden perfect schoongehouden door ze in chroomzuur te bewaren.
3. Aangezien de snelheid van de rouleauxvorming afhankelijk is van de erythrocytenconcentratie, is het noodzakelijk er voor te zorgen dat geen concentratieverschillen optreden door uitzakken. De bloedmonsters worden daarom na oxygenatie in cilindrische flesjes gedaan, die met een plastic kapje worden gesloten. Deze flesjes worden in een homogenisator geplaatst (fig. 13). Voor het nemen van het voor het vullen van de syllectometrie-cuvette en voor haemoglobine- en eventuele andere bepalingen benodigde bloed, worden de flesjes zo kort mogelijk uit de draaiende trommel genomen.

b. Voorbereiding van de apparatuur

1. Micrograph, schakelkast en roermotor worden op het net aangesloten en geaard.
2. De Micrograph wordt ingeschakeld; dit apparaat dient tenminste een kwartier op te warmen. De mA-meter moet op 1.5 mA zijn gesteld. De damping dient kritisch te zijn afgesteld.
3. De cuvette wordt met behulp van een 1 ml spuitje met bloed gevuld, waarbij er op wordt gelet dat er geen luchtbelletjes in de cuvette achterblijven.
4. Het cuvetteblok wordt op de roermotor gelegd. Het meetoog wordt op het cuvetteblok bevestigd en boven de instelcuvette geschoven.
5. Schakelkast op 'uit'. Keuzeschakelaar op 'compensatie'. Compensatiepotentiometer geheel *clockwise* (compensatie uitgeschakeld).
6. Schakelstuk op ' $\frac{1}{4}$ '.

c. Meting

1. De pen wordt in de Micrograph bevestigd.

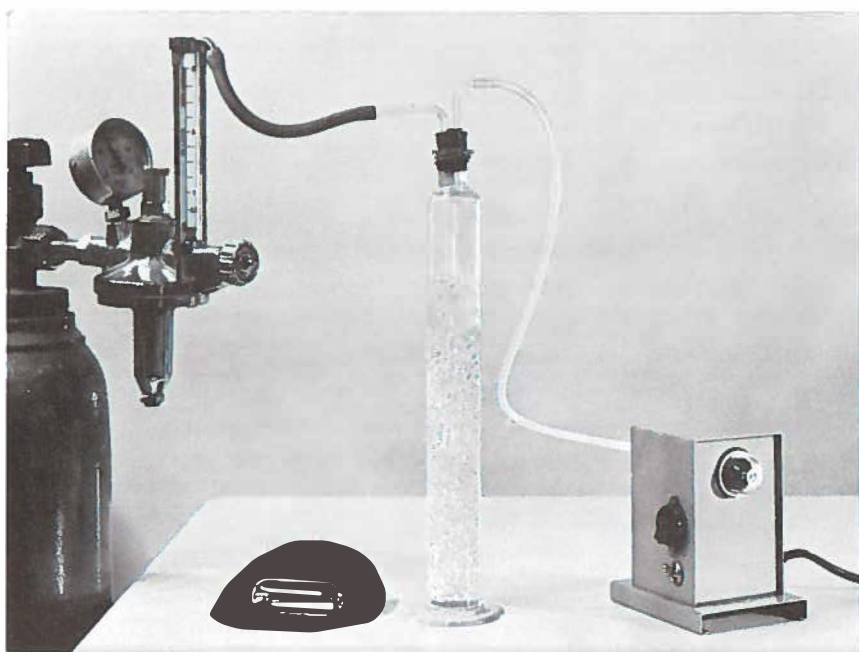


Fig. 12 - Apparatuur voor het oxygeneren van bloedmonsters. Van links naar rechts: zuurstofcilinder met reduceerventiel en rotameter, tonometer, wasfles met glazen kogeltjes voor het bevochtigen van de zuurstof, motortje voor het draaien van de tonometers. Het aansluitbuisje voor de zuurstofslang bevindt zich in de achterwand van het motorhuis.

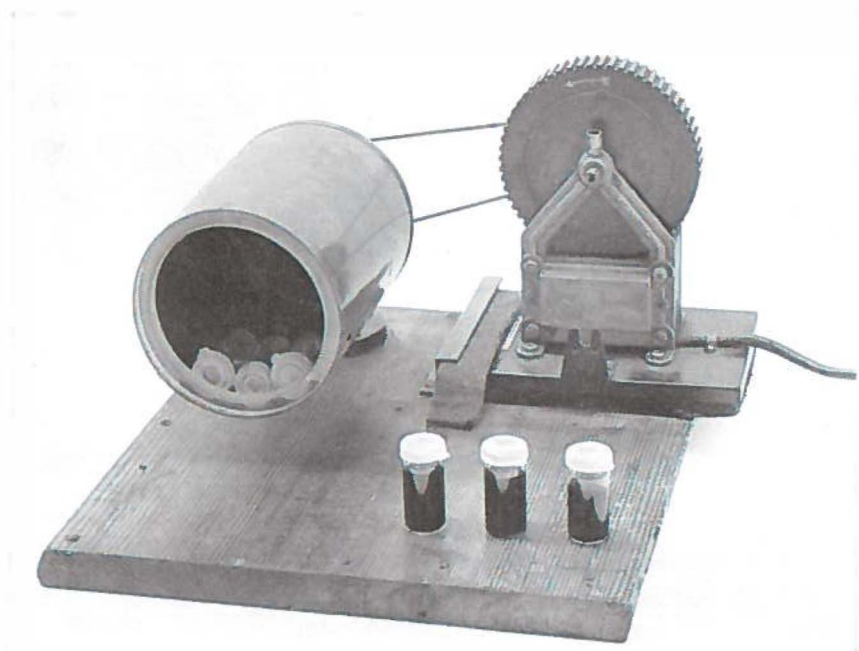


Fig. 13 - Homogenisator voor kleine bloedmonsters. Het de trommel aandrijvende 'Saja'-motortje draait met 100 omwentelingen per min.

2. Met de knop 'zero adjust' van de Micrograph wordt de pen ingesteld op de gekozen nullijn, streep 90 op de papierstrook. De schakeling is zodanig, dat alle uitslagen naar links optreden; het nulpunt wordt dus rechts genomen. Het nulpunt wordt vastgelegd door het papier even te laten lopen.
3. De gloeistroom wordt ingeschakeld (het rode lampje in het meetoog gaat branden).
4. Met de voorweerstand van het rode lampje wordt de gloeistroom zodanig ingesteld dat de Micrograph een van te voren bepaalde uitslag geeft, b.v. tot streep 70 op het papier. Deze uitslag wordt vastgelegd door het papier even te laten lopen.
5. Door inschakeling der compensatiepotentiometer wordt de pen weer naar de nullijn (streep 90) teruggehaald. Ook dit wordt geregistreerd.
6. De gloeistroom wordt uitgeschakeld.
7. Het meetoog wordt van de instelcuvette naar de bloedcuvette geschoven. Zonodig wordt met de knop 'zero adjust' het nulpunt (streep 90) bijgesteld.
8. De gloeistroom wordt weer ingeschakeld. De nu optredende uitslag naar links geeft de totale reflectie van het 'ontgeldrolde' bloed op $\frac{1}{4}$ van de totale gevoeligheid. Ook deze wordt vastgelegd.
9. De gloeistroom wordt weer uitgeschakeld.
10. Het schakelstuk wordt op stand '1' gezet (volle gevoeligheid). Zonodig wordt met 'zero adjust' het nulpunt gecorrigeerd. Dit wordt weer vastgelegd.
11. De gloeistroom wordt weer ingeschakeld. Weer wordt een uitslag verkregen die de totale reflectie van het 'ontgeldrolde' bloed weergeeft, doch nu bij volle gevoeligheid. De pen loopt dan ook links van het papier. De pen wordt teruggehaald door de 'circuit test'-knop van de Micrograph in te drukken en de compensatiepotentiometer verder naar links te draaien. De pen wordt in een (willekeurige) stand tussen de lijnen 20 en 30 op het papier gebracht.
12. Men laat nu het papier lopen; gedurende ruim twee seconden wordt het reflectie niveau van het 'ontgeldrolde' bloed (nu dus bij volle gevoeligheid) vastgelegd. Dit niveau komt overeen met $4 \times$ het in punt (8) vastgelegde niveau. Vervolgens wordt snel, doch voorzichtig, de cuvette uit het magneetveld van de roermotor geschoven en het reflectieverloop gedurende 60 sec geregistreerd.

Het zal uit het bovenstaande duidelijk zijn dat de oppervlakte-reflectie van de met Oost-Indische inkt gevulde cuvette gebruikt wordt als constante reflectie voor het instellen van de gevoeligheid van de apparatuur. Tijdens deze instelling is de compensatiecel kortgesloten. Na instelling van de gevoeligheid wordt de compensatie zover ingeschakeld tot de Micrograph weer in zijn nulstand terug is. Nadat het meetoog is overgeschoven naar de bloedcuvette treedt weer een uitslag op. Deze uitslag is het gevolg van het licht dat door het bloed wordt geremitteerd. Althans wanneer de oppervlaktereflecties van instelcuvette en bloedcuvette gelijk zijn. Dit is gecontroleerd door ook de bloedcuvette te vullen met Oost-Indische inkt. Er is dan geen significant verschil tussen de reflecties van de beide cuvettes.

Het is gebleken dat de Micrograph gevoelig is voor de instelrichting. Het is daarom nodig alle instellingen van dezelfde kant af te verrichten. Bij dit onderzoek werd steeds van de rechter kant af ingesteld.

Bij bloed met een zeer sterke geldrolvorming loopt bij het registreren van het syllectogram de schrijver soms van het papier. De meting moet dan met een kleinere gevoeligheid worden herhaald. Hiertoe wordt bij punt (4) dan niet op streep 70, maar op 75 of 80 ingesteld.

Interpretatie van het syllectogram

a. De vorm van het syllectogram

Het syllectogram bestaat uit een bij alle curves (ongeveer) gelijk instelgedeelte en de eigenlijke curve, die een reflectie/tijd relatie weergeeft (fig. 14).

- a-b-c* : instelling van het nulpunt van de Micrograph en het registreren hiervan.
- c-d-e* : instelling van de gevoeligheid en het registreren hiervan.
- e-f-g* : compenseren van de oppervlaktereflectie van de instelcuvette en registreren hiervan.
- g* : eventuele correctie nulpunt Micrograph na verschuiven van het meetoog van de instelcuvette naar de bloedcuvette.
- g-h* : registreren van de nullijn.
- h-i-j* : bepaling van de totale reflectie van het 'ontgeldrolde' bloed, bij verlaagde ($\frac{1}{4}$) gevoeligheid, en het registreren hiervan.

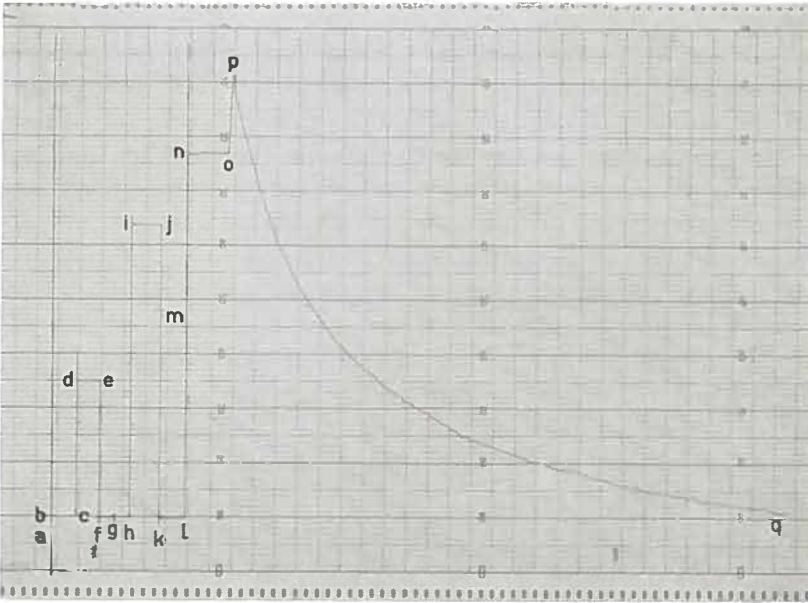


Fig. 14 - Syllectogram van mensenbloed. De betekenis van de letters wordt in de tekst verklaard.

- $j-k$: schrijver gaat naar de nullijn door opnieuw uitschakelen van de gloeistroom van het meetoog.
- k : eventuele correctie nulpunt van de Micrograph na overzetten van het schakelstuk op '1' (volle gevoeligheid).
- $k-l$: registreren van de nullijn.
- $l-m-n$: het van de papierstrook lopen van de schrijver bij het weer inschakelen van de gloeistroom, en het kiezen van een uitgangsniveau voor het eigenlijke syllectogram, door verhogen van de compensatiestroom.
- $n-o$: registreren van de totale reflectie van het 'ontgeldrolde' bloed bij volle gevoeligheid.
- o : tijdstip, waarop de bloedcuvette uit het draaiende magneetveld wordt geschoven.
- $o-p$: kort durende reflectiestijging, de *opslag*.
- $p-q$: door de geldrolvorming veroorzaakte reflectiedaling, geregistreerd als functie van de tijd.

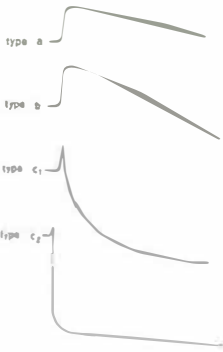
De *opslag*, dus de initiële reflectiestijging ontstaat door een verandering in de ruimtelijke oriëntatie van de vrije erythrocyten in de cuvette, nadat het roerdertje tot stilstand gekomen is. De roerder

dwingt de erythrocyten zich zo te oriënteren, dat een relatief groot percentage weinig reflecterende zijkanten aan het meetoog wordt gepresenteerd. Het stoppen van de roerder heft deze dwang op en bij de ontstane ordeloze rangschikking wordt weer een groter aantal, meer licht reflecterende, concave oppervlakken aan het meetoog gepresenteerd. Wanneer in het bloed geen geldrolvorming optreedt (runderbloed) is de opslag het duidelijkst waar te nemen. In dit geval vindt de opheffing van de gedwongen oriëntatie ongestoord plaats. Anders is het bij bloed met een zeer sterke neiging tot geldrolvorming (paardebloed). Hier is de opslag vrijwel afwezig, omdat de geldrolvorming zo snel intreedt, dat de reflectiedaling door de geldrolvorming de reflectiestijging door de opheffing van het richteffect maskeert. Dat de biconcave vorm van de erythrocyten een essentiële factor is bij het tot stand komen van de opslag, is aangetoond door de erythrocyten vóór het maken van een syllectogram de doornappel-vorm te geven. De curve van dit bloed vertoont geen opslag; er is echter ook geen geldrolvorming meer. Het syllectogram is een rechte lijn evenwijdig aan de tijdas.

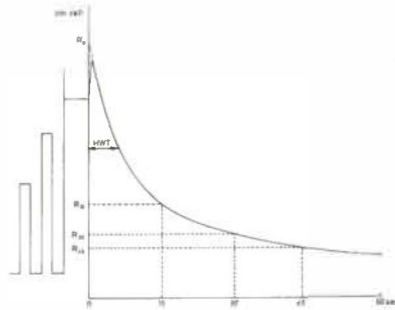
Hoewel de verschillende curvevormen niet in scherp te begrenzen groepen kunnen worden ingedeeld, en er allerlei tussenvormen voorkomen, laat zich toch een viertal hoofdvormen wel onderscheiden. Deze zijn in fig. 15 schematisch afgebeeld. Normaal mensenbloed (fig. 16) valt in de groep c_1 ; bij sommige ziekten nadert het syllectogram van mensenbloed de vorm c_2 . Ook door de toevoeging van een plasma-substituut met een hoog gemiddeld moleculair gewicht (b.v. Dextran BP, zie hoofdstuk V) kan zulk een curvevorm worden verkregen. Navelstrengbloed van de mens geeft dikwijls een syllectogram van het type b, hoewel ook overgangsvormen naar het type c_1 veel voorkomen. Gewassen erythrocyten van de mens, geresuspendeerd in isotonische zoutoplossing geven een curve van het type a. Dit type wordt ook gevonden voor het bloed van schapen, geiten en runderen (fig. 17). Konijnbloed geeft syllectogrammen van het type b. Het type c_1 is, behalve voor de mens, normaal voor het varken, de hond, de kat en de rat. Het type c_2 werd tot nu toe alleen gevonden voor paardebloed (fig. 18).

b. Calibratie van het syllectogram

Zoals reeds uiteengezet, wordt het eerste deel van het syllectogram gecompliceerd door de opslag, die een gevolg is van het wegvallen van het door de roerder op de erythrocyten uitgeoefende richteffect.



15



16

Fig. 15 - Schematische tekening van een viertal curvevormen.

type a: geen geldrolvorming

type c₁: matige geldrolvorming

type b: lichte geldrolvorming

type c₂: zeer sterke geldrolvorming.

Fig. 16 - Syllectogram van normaal mensenbloed. Matige geldrolvorming.

$$R_0' - R_{15} = 14.1^5 \text{ cm}$$

$$\frac{1}{2} (R_0' - R_t) = 9.4 \text{ cm}$$

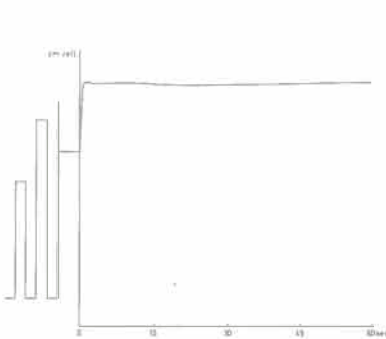
$$R_{15} - R_{30} = 2.6 \text{ cm}$$

$$\text{HWT} = 6.0 \text{ sec}$$

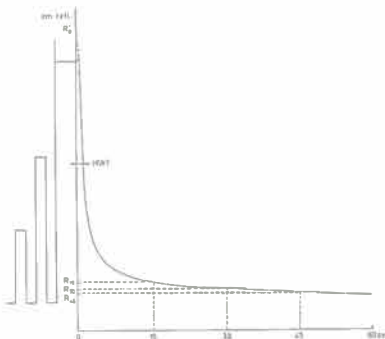
$$R_{30} - R_{45} = 1.1^5 \text{ cm}$$

$$\Delta R = 36.0\%$$

$$R_0' = 52.2^5 \text{ cm}$$



17



18

Fig. 17 - Syllectogram van runderbloed. Door de afwezigheid van geldrolvorming is de opslag groot.

Fig. 18 - Syllectogram van paardebloed. De opslag wordt door de snel inzettende geldrolvorming bijkans volledig onderdrukt.

$$R_0' - R_{15} = 21.4^5 \text{ cm}$$

$$\frac{1}{2} (R_0' - R_t) = 11.4 \text{ cm}$$

$$R_{15} - R_{30} = 0.7 \text{ cm}$$

$$\text{HWT} = 1.1 \text{ sec}$$

$$R_{30} - R_{45} = 0.3^5 \text{ cm}$$

$$\Delta R = 43.3\%$$

$$R_0' = 52.6 \text{ cm}$$

Voor de quantitative verwerking van de in de curve aanwezige informatie is het nodig de reflectie te kennen van het 'ontgeldrolde' bloed, zonder richteffect, op tijdstip 0. Het afdalende deel van de curve wordt daarom (lineair) naar 0 geëxtrapoleerd. Dit geeft het punt R_o' (fig. 19).

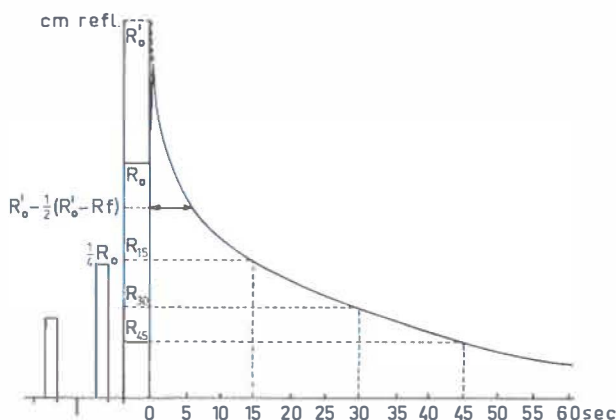


Fig. 19 - Syllactogram van normaal mensenbloed. De hulplijnen en symbolen dienen voor de berekening van de halfwaardetijd en de procentuele reflectiedaling. De lijn $t = 0$ (reflectie-as) wordt getrokken door het punt aan het begin van de opslag (o in fig. 14). Het afdalende deel van de curve wordt lineair geëxtrapoleerd naar $t = 0$. Dit geeft het punt R_o' . De punten op de curve, die overeenkomen met $t = 15, 30$ en 45 sec worden op de reflectie-as geprojecteerd. Dit geeft de punten R_{15}, R_{30} en R_{45} . De afstanden $(R_o' - R_{15})$, $(R_{15} - R_{30})$ en $(R_{30} - R_{45})$ worden gemeten. De totale reflectiedaling $(R_o' - R_f)$ wordt dan berekend met de vergelijking (4.1). Op de reflectie-as wordt nu, uitgaande van R_o' de helft van de totale reflectiedaling afgepast. Dit geeft het punt $R_o' - \frac{1}{2}(R_o' - R_f)$. De tijd behorende bij het punt op de curve met deze reflectiewaarde wordt dan bepaald. Dit is de HWT van het syllactogram. R_o wordt berekend door de afstand $\frac{1}{4} R_o$ te meten en met 4 te vermenigvuldigen. De afstand $(R_o' - R_o)$ wordt gemeten. R_o' wordt dan berekend met de vergelijking (4.2). De procentuele reflectiedaling wordt tenslotte berekend met vergelijking (4.3).

Er is geen duidelijk punt op de curve aan te wijzen, dat de voltooiing van de geldrolvorming aangeeft. Het is waarschijnlijk dat secundaire factoren nog een kleine reflectiedaling veroorzaken, wanneer de geldrolvorming al volledig is. Immers ook de curve van runderbloed, waarin geen geldrolvorming voorkomt, vertoont een lichte daling. Toch is het nodig de reflectiewaarde te kennen bij voltooide geldrolvorming zonder beïnvloeding door secundaire factoren. Wan-

neer deze waarde (R_f) bekend is, kan de totale daling van de reflectie door geldrolvorming ($R_o' - R_f$) worden gevonden.

Het is gebleken dat bij alle syllectogrammen, behalve bij die van bloed met een zeer langzame geldrolvorming, na een zeker tijdstip de reflectiedaling per tijdseenheid met een constante factor r afneemt. Dit tijdstip ligt in alle gevallen vóór 15 sec na tijd 0. Het is dus mogelijk r te berekenen uit de vergelijking

$$r = \frac{R_{30} - R_{45}}{R_{15} - R_{30}}.$$

$(R_{15} - R_{30})$ kan worden beschouwd als de eerste term, a , van een meetkundige reeks met r als vermenigvuldigingsfactor. De som van een oneindig aantal van termen van deze reeks ($s = a / (1 - r)$, $r < 1$) is dan gelijk aan $(R_{15} - R_f)$. Dus:

$$(R_{15} - R_f) = \frac{a}{1 - r} = \frac{(R_{15} - R_{30})}{1 - \frac{(R_{30} - R_{45})}{(R_{15} - R_{30})}} = \frac{(R_{15} - R_{30})^2}{(R_{15} - R_{30}) - (R_{30} - R_{45})}$$

Verder is

$$(R_o' - R_f) = (R_o' - R_{15}) + (R_{15} - R_f)$$

zodat

$$(4.1) \quad (R_o' - R_f) = (R_o' - R_{15}) + \frac{(R_{15} - R_{30})^2}{(R_{15} - R_{30}) - (R_{30} - R_{45})}$$

De grootheden $(R_o' - R_{15})$, $(R_{15} - R_{30})$ en $(R_{30} - R_{45})$ kunnen direct worden gemeten (fig. 19).

De tijd waarin de eerste helft van de totale geldrolvorming zich voltrekt (halfwaardetijd, HWT), is een geschikte maat voor de geldrolvormingssnelheid. De totale reflectiedaling door geldrolvorming ($R_o' - R_f$) in verhouding tot de reflectie van bloed zonder geldrolvorming (R_o') kan opgevat worden als een uitdrukking voor de mate van geldrolvorming. R_o' volgt uit

$$(4.2) \quad R_o' = R_o + (R_o' - R_o).$$

R_o wordt verkregen door de grootheid $\frac{1}{4} R_o$ te meten en te vermenigvuldigen met 4, $(R_o' - R_o)$ kan direct worden gemeten. De procentuele reflectiedaling volgt dan uit

$$(4.3) \quad \Delta R(\%) = \frac{R_o' - R_f}{R_o'} \times 100.$$

c. Afhankelijkheid van de geldrolvorming van het erythrocytengehalte

Door Jansonius²⁵ is uitvoerig nagegaan van welke factoren de geldrolvormingssnelheid afhangt. Hierbij kwam de erythrocytenconcentratie als verreweg de belangrijkste factor naar voren. In tabel 4 is te zien hoezeer de HWT van het haemoglobinegehalte afhangt. Om technische redenen werd het haemoglobinegehalte gekozen als representatief voor de erythrocytenconcentratie. Het haemoglobinegehalte werd bepaald volgens de gestandaardiseerde HiCN-methode van Van Kampen en Zijlstra^{26, 27, 45, 46}. In fig. 20 zijn de gegevens van tabel 4 in grafiek gebracht. In fig. 21 is de logarithme van de halfwaardetijd uitgezet tegen de logarithme van de haemoglobineconcentratie. De punten liggen in dit geval op een rechte lijn.

Van het rechtlijnige verband tussen log HWT en log Hb-concentratie kan worden gebruik gemaakt om voor ieder bloedmonster de HWT te vinden bij één bepaald haemoglobinegehalte (15 g/100 ml). Door indikken en verdunnen met eigen plasma worden van één bloedmonster drie monsters gemaakt, die alleen verschillen in haemoglobinegehalte. Van ieder monster wordt een syllectogram gemaakt en de haemoglobineconcentratie bepaald. De HWT en het Hb-gehalte worden vervolgens op dubbellogarithmisch papier tegen elkaar uitgezet. Door de drie punten wordt een rechte lijn getrokken. De HWT behorend bij een Hb-concentratie van 15 g/100 ml wordt dan afgelezen van deze grafiek. Dit is de gecorrigeerde halfwaardetijd (HWTc). Deze grootte is een zuiverder uitdrukking voor de geld-

Tabel 4 – Invloed van de haemoglobineconcentratie op het syllectogram (naar gegevens van Jansonius).

Hb-conc. g/100 ml	HWT	reflectiedaling %
23.3	3.6	31.8
20.7	5.0 ⁵	32.2
17.5	5.8	31.3
15.5	7.5	34.8
12.8	8.8	36.9
9.8	11.6	38.5
7.8	16.7	35.3
6.0	19.2	37.4
5.1	22.2	30.0
3.5	34.3	36.0

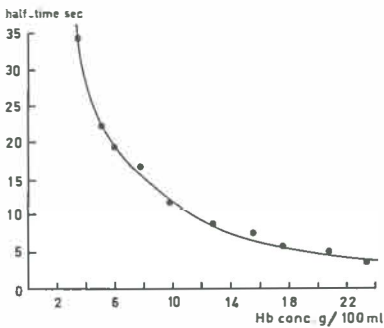


Fig. 20 - Verband tussen geldrolvormingssnelheid, gerepresenteerd door de halfwaardetijd van het syllectogram, en de haemoglobineconcentratie. Gegevens van tabel 4.

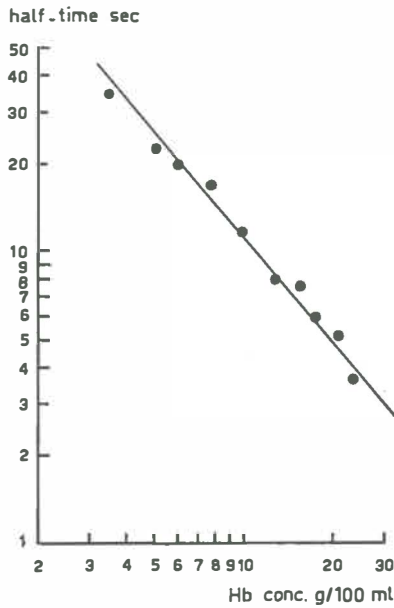


Fig. 21 - Verband tussen de logarithme van de halfwaardetijd van het syllectogram en de logarithme van de corresponderende haemoglobineconcentratie. Gegevens van tabel 4.

rolvormingsneiging van de erythrocyten dan de HWT. Wil men echter een maat hebben voor de geldrolvormingssnelheid in een bepaald bloed, vooral in verband met de betekenis hiervan voor de circulatie, dan is de HWT meestal een betere maat dan de HWTc. Dikwijls is het raadzaam van een bloedmonster zowel HWT als HWTc te bepalen (zie hoofdstuk VI).

HOOFDSTUK V - GELDROLVORMING NA TOEVOEGING VAN PLASMASUBSTITUTEN AAN GEWASSEN ERYTHROCYTEN EN AAN BLOEDMONSTERS IN VITRO

Volgens onderzoeken van Thorsén en Hint³⁵ is het aan de geldrolvorming ten grondslag liggende proces, de concentrering van macromoleculaire stoffen aan het erythrocytenoppervlak. Aan dit oppervlak zou vervolgens gelvorming optreden, waardoor een 'plakstof' ontstaat, die twee erythrocyten die elkaar toevallig raken, bij elkaar houdt. De cellen komen doorgaans met de platte (concave) kanten tegen elkaar te liggen.

Deze gelvorming op het erythrocytenoppervlak, die volgens Thorsén en Hint, nodig is voor het ontstaan van het 'plakstof-effect', hangt vooral af van drie factoren: de structuur, de molecuulgrootte en de concentratie van de macromoleculaire stof. Zij stellen zich hierbij voor dat bij een mengsel van macromoleculaire stoffen het gemiddelde molecuulair gewicht doorslaggevend is. Hiermee trachten zij de waarneming te verklaren dat de geldrolvorming vermindert door toevoeging van een colloïd met een lager molecuulair gewicht. Dit zou een deel van de grotere moleculen van het erythrocytenoppervlak verdringen en de hechtheid van het laagje 'plakstof' verminderen.

Zijn enerzijds, geheel afgezien van de wijze waarop hun werking moet worden verklaard, de macromoleculen in de vloeistof waarin de erythrocyten zich bevinden onmisbaar, anderzijds komt uit de onderzoeken van Jansonius²⁵ duidelijk naar voren, dat ook de eigenschappen van de erythrocyten van invloed zijn. Niet alleen is het nodig, dat de erythrocyten hun normale biconcave vorm behouden (vervormde erythrocyten zijn niet meer tot geldrolvorming in staat), maar bovendien zijn er een aantal dieren waarvan de biconcave erythrocyten in geen enkel medium, met geen enkel middel tot geldrolvorming zijn te brengen.

Uitgaande van deze voorstellingen van het mechanisme van de geldrolvorming, werd een aantal experimenten opgezet om *in vitro* de invloed van een aantal plasmasubstituten op de geldrolvorming te bestuderen. Er werd steeds gebruik gemaakt van mensenbloed dat met heparine onstolbaar gemaakt was. In een eerste proevenreeks werd de rouleauxvorming nagegaan van gewassen erythrocyten,

die in oplossingen van verschillende samenstelling werden gesuspenderd. In een tweede reeks werd de invloed bepaald van het toevoegen van verschillende infuusvloeistoffen aan bloed in een verhouding van 1 : 4.

Geldrolvorming van gewassen erythrocyten geresuspenderd in verschillende media

Het bloed voor deze proevenreeks werd verkregen van de bloedbank*. Plasma en erythrocyten werden door voorzichtig centrifugeren van elkaar gescheiden. De erythrocyten werden éénmaal gewassen met isotonische zoutoplossing, daarna geresuspenderd in een van de volgende oplossingen.

1. Eigen plasma.
2. Isotonische zoutoplossing.
3. Rheomacrodex® 6%.
4. Macrodex® 6%.
5. Dextran BP 6%.
6. Plasmodex® 6%.
7. Periston® 4%.
8. Plasmagel® 3%.
9. Haemaccel® 3.5%.

Aan drie gelijke porties van het suspensiemedium werden verschillende hoeveelheden erythrocyten toegevoegd. Zo werden dus steeds

Tabel 5 - Geldrolvorming van mensenerythrocyten in verschillende media.

Suspensiemedium	HWTc (sec)		
	Proef 1	Proef 2	Proef 3
Eigen plasma	4.3	4.6	4.0
Dextran BP	2.8	1.9	1.9
Macrodex®	4.5	4.0	4.0
Plasmodex®	∞	∞	∞
Rheomacrodex®	∞	∞	∞
Periston®	10.5	21.5	14.0
Plasmagel®	6.3	6.4	8.5
Haemaccel®	∞	∞	∞
Zoutoplossing	∞	∞	∞

* 'Stichting Bloedbank Groningen' (Prof. Dr. T. Huizinga)

drie bij elkaar behorende monsters verkregen, slechts verschillend in erythrocytengehalte. Van ieder monster werd een syllectogram gemaakt en de haemoglobineconcentratie bepaald. Uit deze gegevens werd de HWTc berekend (zie hoofdstuk IV).

De resultaten van deze proevenreeks zijn samengevat in tabel 5. Voor de drie proeven zijn erythrocyten van verschillende donores gebruikt. Wanneer het syllectogram (vrijwel) een rechte lijn was (type a, zie fig. 15 en 17), werd voor de HWTc ∞ opgegeven. Dit betekent dus dat geen of slechts zeer geringe geldrolvorming optrad.

Invloed van de toevoeging van verschillende infuusvloeistoffen op de geldrolvorming in mensenbloed

Het bloed voor deze proevenreeks werd verkregen van de interne polikliniek*. De monsters waren afkomstig van mannen tussen de 20 en 40 jaar, met normale of weinig verhoogde BSE.

Ieder bloedmonster werd verdeeld in een aantal porties. Aan de eerste portie werd niets toegevoegd. Aan de volgende porties werden verschillende infuusvloeistoffen toegevoegd. Hierbij werd steeds 1 volume infuusvloeistof gevoegd bij 4 volumina bloed. Na goed mengen werden de aldus verkregen monsters weer ieder verdeeld in drie monsters met verschillend haemoglobinegehalte. Van één van deze drie monsters bleef het haemoglobinegehalte onveranderd, het tweede werd ingedikt en het derde met eigen plasma verdund. Van het monster met onveranderd haemoglobinegehalte werd de BSE bepaald. Van alle monsters werd een syllectogram gemaakt en de haemoglobineconcentratie bepaald. Het verdunde en ingedikte monster diende alleen voor de bepaling van de HWTc (zie hoofdstuk IV).

In tabel 6 zijn de resultaten van deze proevenreeks samengevat. De kolom 'Hb' geeft de haemoglobineconcentratie van het monster waarvan in de volgende kolom de HWT is aangegeven en in de laatste kolom de BSE. De HWTc is, zoals steeds, betrokken op een haemoglobinegehalte van 15 g/100 ml.

Een aantal syllectogrammen uit deze reeks is afgebeeld in de fig. 22-30. De fig. 31 en 32 tonen het verband tussen BSE en HWT, respectievelijk HWTc.

* Alg. Prov. Stads en Acad. Ziekenhuis, Groningen, afdeling interne geneeskunde (prof. dr. E. Mandema).

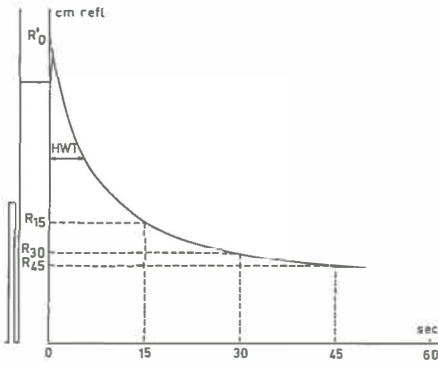


Fig. 22 - SM 1348. Syllactogram van men-bloed waaraan geen infuusvloeistof is toegevoegd. Hb = 15.5 g/100 ml, HWT = 5.5 sec, HWTc = 5.6 sec.

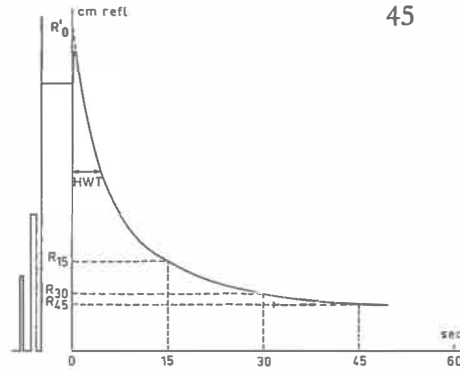


Fig. 23 - SM 1351. Syllactogram van men-bloed waaraan Macrodex® is toegevoegd. Hb = 13.6 g/100 ml, HWT = 4.3 sec, HWTc = 4.1 sec.

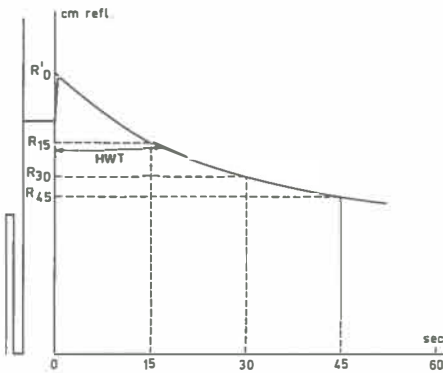


Fig. 24 - SM 1354. Syllactogram van men-bloed waaraan Rheomacrodex® is toegevoegd. Hb = 12.3 g/100 ml, HWT = 5.6 sec, HWTc = 11.1 sec.

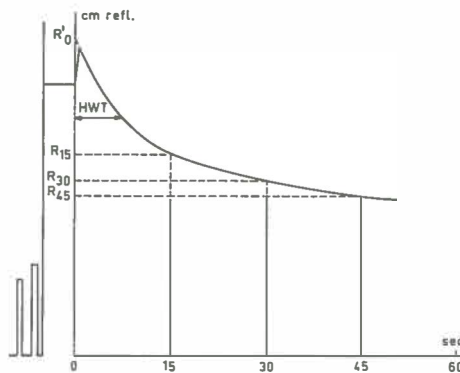


Fig. 25 - SM 1357. Syllactogram van men-bloed waaraan Plasmodex® is toegevoegd. Hb = 12.1 g/100 ml, HWT = 7.4 sec, HWTc = 4.9 sec.

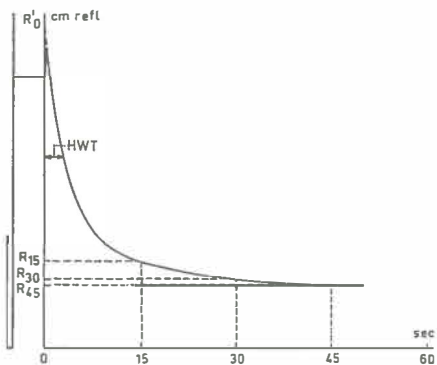


Fig. 26 - SM 1360. Syllactogram van men-bloed waaraan Dextran BP is toegevoegd. Hb = 11.9 g/100 ml, HWT = 3.1 sec, HWTc = 2.5 sec.

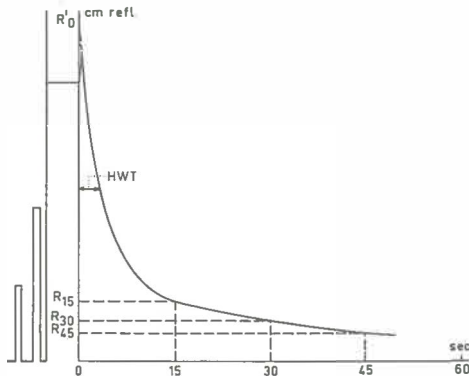


Fig. 27 - SM 1363. Syllactogram van men-bloed waaraan Plasmagel® is toegevoegd. Hb = 11.6 g/100 ml, HWT = 3.4 sec, HWTc = 2.5 sec.

Tabel 6 - Geldrolvormingssnelheid, haemoglobinegehalte en bezinkingssnelheid van mensenbloed waaraan *in vitro* $\frac{1}{3}$ van het volume aan infuusvloeistof is toegevoegd.

Nr.	Infuusvloeistof	Concentratie %	SM	Hb g/100 ml	HWT sec	HWTc sec	BSE mm
1	geen	—	1241	17.6	4.8	6.3	6
	Macrodex®	6	1244	15.1	3.6	3.6	27
	Rheomacrodex®	10	1247	14.2	21.6	13.5	2
	Plasmodex®	6	1250	13.6	5.0	4.5	12
	Dextran BP	6	1253	15.2	2.4	2.5	75
2	geen	—	1256	16.7	2.4	2.7	7
	Macrodex®	6	1259	13.7	3.1	2.9	28
	Plasmagel®	3	1262	14.5	1.4	1.4	89
	Periston®	4	1265	14.5	4.8	4.5	11
	Zoutoplossing	0.9	1268	13.4	6.0	4.0	7
3	geen	—	1276	16.6	1.9	2.4	9
	Macrodex®	6	1279	13.3	2.4	2.1	42
	Rheomacrodex®	10	1282	12.9	15.3	13.0	2
	Plasmodex®	6	1285	12.6	5.3	2.7	8
	Dextran BP	6	1288	13.0	1.9	1.7	100
4	geen	—	1291	16.5	4.1	4.5	5
	Macrodex®	6	1294	13.9	3.1	2.9	27
	Plasmagel®	3	1297	13.6	1.7	1.3	90
	Periston®	4	1300	13.2	7.7	5.0	5
	Zoutoplossing	0.9	1303	12.9	14.0	9.2	4
5	geen	—	1306	18.4	2.4	2.9	7
	Macrodex®	6	1309	13.6	3.1	2.8	27
	Rheomacrodex®	10	1312	13.8	15.8	9.5	2
	Plasmodex®	6	1315	13.2	5.0	4.1	6
	Dextran BP	6	1318	13.6	1.9	1.9	65
6	geen	—	1321	17.1	3.6	4.3	5
	Macrodex®	6	1324	13.1	3.6	2.9	40
	Plasmagel®	3	1327	13.3	2.4	2.0	80
	Periston®	4	1330	13.6	7.0	6.3	3
	Zoutoplossing	0.9	1333	13.2	12.0	7.8	3
7	geen	—	1384	15.3	5.0	5.7	4
	Macrodex®	6	1387	12.4	4.1	3.3	37
	Rheomacrodex®	6	1390	12.0	19.2	9.8	2
	Plasmodex®	6	1393	11.9	7.7	4.4	5
	Dextran BP	6	1396	12.3	2.6	1.9	75

Nr.	Infuusvloeistof	Concentratie ‰	SM	Hb g/100 ml	HWT sec	HWTc sec	BSE mm
8	geen	—	1399	12.8	5.0	4.0	3
	Macrodex®	6	1402	10.6	4.1	3.3	14
	Plasmagel®	3	1405	10.2	2.9	1.0	48
	Periston®	4	1408	10.3	9.0	4.5	6
	Zoutoplossing	0.9	1411	10.9	13.2	6.4	2
	Haemaccel®	3.5	1414	10.2	3.8	2.0	33
9	geen	—	1348	15.5	5.5	5.6	2
	Macrodex®	6	1351	13.6	4.3	4.1	18
	Rheomacrodex®	6	1354	12.3	16.6	11.1	2
	Plasmodex®	6	1357	12.1	7.4	4.9	4
	Dextran BP	6	1360	11.9	3.1	2.5	35
	Plasmagel®	3	1363	11.6	3.4	2.5	40
	Haemaccel®	3.5	1366	10.3	7.0	3.5	32
10	geen	—	1369	15.1	2.6	2.7	24
	Macrodex®	6	1372	12.1	2.9	2.3	53
	Plasmagel®	3	1375	12.8	2.2	1.7	98
	Periston®	4	1378	11.6	5.5	4.4	15
	Haemaccel®	3.5	1381	12.7	2.6	2.4	72

Bespreking van de resultaten

Uit de proeven waarbij gewassen erythrocyten in eigen plasma en in verschillende infuusvloeistoffen werden geresuspendeerd, blijkt dat er tussen deze media zeer grote verschillen in geldrollenveroorzakend vermogen aanwezig zijn. Dat in isotonische zoutoplossing geen geldrolvorming optreedt, is zonder twijfel het gevolg van de afwezigheid van een macromoleculaire stof, die, in de zin van de inleiding van dit hoofdstuk, als 'plakstof' zou kunnen fungeren.

In het eigen plasma vinden we een HWTc tussen 4 en 5 sec (tabel 5). Dit is een voor mensenbloed normale waarde. Aangezien het bloed afkomstig was van gezonde donores, mag worden aangenomen dat er geen belangrijke afwijkingen in concentratie of samenstelling van de plasma-eiwitten voorkwamen. Het is in dit geval dus wel zinvol de in de verschillende plasmasubstituten optredende geldrolvormingssnelheid met de in eigen plasma waargenomen geldrolvorming te vergelijken.

In de groep van de dextranen zien we duidelijk de invloed van het molecuulair gewicht. De sterkste geldrolvorming treedt op in dextran

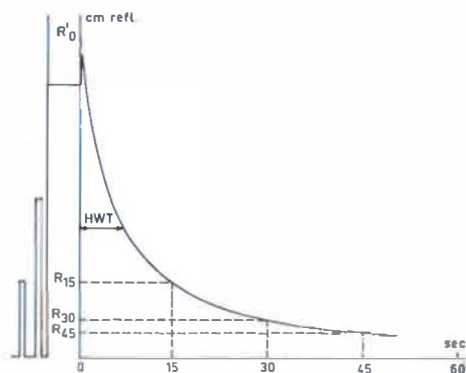


Fig. 28 - SM 1366. Syllectogram van mensbloed waaraan Haemaccel® is toegevoegd. Hb = 10.3 g/100 ml, HWT = 7.0 sec, HWTc = 3.5 sec.

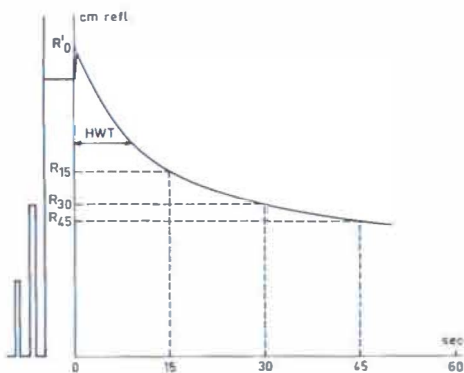


Fig. 29 - SM 1408. Syllectogram van mensbloed waaraan Periston® is toegevoegd. Hb = 10.3 g/100 ml, HWT = 9.0 sec, HWTc = 4.5 sec.

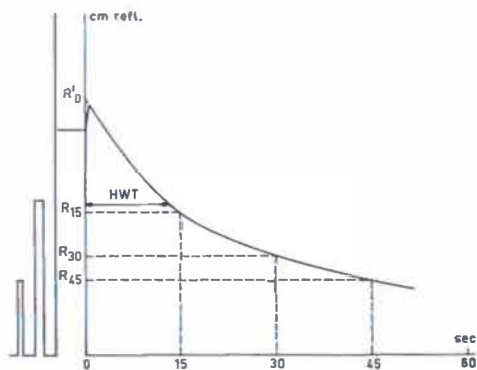


Fig. 30 - SM 1411. Syllectogram van mensbloed waaraan isotonische zoutoplossing is toegevoegd. Hb = 10.9 g/100 ml, HWT = 13.2 sec, HWTc = 6.4 sec.

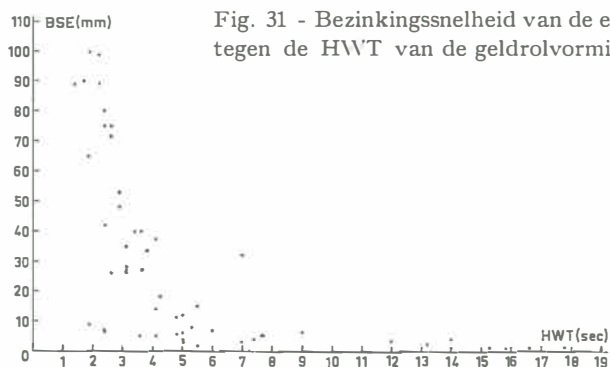


Fig. 31 - Bezinkingssnelheid van de erythrocyten uitgezet tegen de HWT van de geldrolvorming.

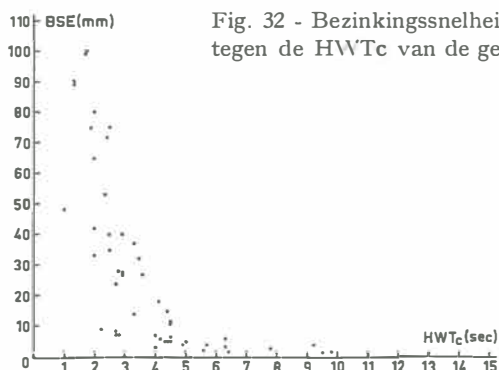


Fig. 32 - Bezinkingssnelheid van de erythrocyten uitgezet tegen de HWT_c van de geldrolvorming.

BP ($M_w = 120.000$). De HWT_c van erythrocyten in dextran BP is maar ongeveer de helft van die van dezelfde erythrocyten in eigen plasma. In Macrodex® ($M_w = 80.000$) is de geldrolvorming ongeveer gelijk aan die in eigen plasma, terwijl in Rheomacrodex® ($M_w = 40.000$) geen geldrolvorming optreedt. Hetzelfde is het geval in Plasmodex®, hoewel het gemiddelde moleculair gewicht ($M_w = 75.000$) van deze stof nauwelijks lager is dan dat van Macrodex®. Waarschijnlijk hebben we hier te maken met de invloed van een structuurverschil. De vrije aldehydgroepen van de dextran zijn in Plasmodex® met glycerol geïnactiveerd. In dit verband zij ook gewezen op het van de andere dextranen afwijkende gedrag van Plasmodex® in de ultracentrifuge (tabel 1 en blz. 9).

Uitgaande van de door Thorsén en Hint ontwikkelde voorstellingen, is deze waarneming zo te interpreteren dat Plasmodex® door zijn iets afwijkende structuur blijkbaar minder neigt tot gelvorming

op het erythrocytenoppervlak dan de gewone dextranen. Een sterkere neiging hiertoe vinden we bij Plasmagel® en Periston®. Het gemiddelde moleculair gewicht ligt bij beide lager dan bij Rheomacrodex® (zie hoofdstuk II). Toch geeft een 4% oplossing van Periston® ($M_w = 30.000$) nog een duidelijk meetbare geldrolvorming, terwijl de geldrolvormingssnelheid in 3% Plasmagel® ($M_w = 35.000$) nog aanzienlijk is. De andere gelatine-oplossing, Haemaccel®, daarentegen veroorzaakt ondanks hetzelfde gemiddelde moleculair gewicht ($M_w = 35.000$) in een oplossing van 3.5% geen geldrolvorming.

Deze uitkomsten passen goed bij de voorstelling die Thorsén en Hint geven van de processen die aan de geldrolvorming van de erythrocyten ten grondslag liggen. Het leek ons daarom geoorloofd, om praktische redenen en zonder er verder een verklarende betekenis aan te hechten, bij de verdere interpretatie van de proefresultaten van de door hen gegeven voorstellingen uit te gaan en de door hen ingevoerde terminologie te gebruiken. Duidelijk blijkt, ook bij onze experimenten, zowel de invloed van de structuur van het colloïd als die van het gemiddelde moleculair gewicht. Wanneer een plasmasubstituut, zoals bijvoorbeeld Plasmagel®, door zijn structuur sterk neigt tot concentrering en gelvorming op de erythrocyten, treedt reeds bij een laag gemiddeld moleculair gewicht en een lage concentratie in het suspensiemedium sterke geldrolvorming der erythrocyten op. Wanneer van zulk een stof een oplossing wordt bereid met een gemiddeld moleculair gewicht en een concentratie hoog genoeg voor het bewerken van een bloedvolumetoename van voldoende lange duur, zal het nadelig effect op de suspensie-stabiliteit reeds zo sterk zijn, dat dit een aanzienlijk gevaar voor de capillaire doorstroming oplevert.

De proeven met gewassen erythrocyten geresuspendeerd in de verschillende infuusvloeistoffen, geven een eerste indruk van het geldrollenveroorzakend vermogen van de plasmasubstituten. Hierbij blijken de door Thorsén en Hint genoemde factoren (structuur, moleculair gewicht en concentratie) van grote betekenis. Bij het toevoegen van een infuusvloeistof aan bloed komen echter nog andere factoren in het spel, die van grote invloed zijn op de geldrolvorming.

In de eerste plaats is dan het plasmasubstituut niet meer de enige stof die de geldrolvorming beheerst, maar hebben we te maken met een mengsel van plasma-eiwitten en toegevoegd colloïd. Tussen die stoffen kan de een of andere vorm van wisselwerking optreden, waardoor beider invloed op de geldrolvorming kan veranderen.

Verder zal er zonder twijfel tussen de verschillende macromoleculaire stoffen een competitie om het beschikbare erythrocytenoppervlak ontstaan.

In de tweede plaats zal door de toevoeging van het plasma-substituut de erythrocytenconcentratie afnemen. Dit geeft een aanzienlijke remming van de geldrolvorming (hoofdstuk IV).

Om de verschillende factoren die een verandering in suspensie-stabiliteit door toediening van een plasmasubstituut bepalen, zo goed mogelijk te analyseren, werd bij de proeven van de tweede reeks zowel de HWT als de HWTc bepaald. Bij proef nr. 1 (tabel 6) zien we door de toevoeging van 6% Macrodex® de HWTc flink dalen. De neiging tot geldrolvorming neemt dus aanzienlijk toe. Daar echter het haemoglobinegehalte van 17.6 tot 15.1 g/100 ml is gedaald, neemt de werkelijke geldrolvorming door toevoeging van deze dextranoplossing maar matig toe. De HWT daalt veel minder dan de HWTc. De toevoeging van Rheomacrodex® doet de neiging tot geldrolvorming zeer sterk afnemen. Dit blijkt uit de stijging van de HWTc. Doordat het bloed ook is verdund, neemt de HWT nog veel meer toe dan de HWTc. Met Plasmodex® zien we een afname van de HWTc, minder dan bij Macrodex®, maar toch significant. Deze waarneming lijkt in strijd met hetgeen bij de eerste proevenreeks werd gevonden. Gewassen erythrocyten komen in Plasmodex® vrijwel niet tot geldrolvorming. Het is dus blijkbaar zo, dat, hoewel de stof zelf nauwelijks in staat is de erythrocyten bijeen te houden, een mengsel van plasma-eiwitten en Plasmodex® toch een sterker effect uitoefent dan de plasma-eiwitten alleen. Een overeenkomstig effect zien we trouwens ook bij Macrodex®. De HWTc van erythrocyten in Macrodex® (tabel 5) is vrijwel steeds beduidend hoger dan die verkregen door toevoeging van Macrodex® aan bloed. Terugkomend op de getallen verkregen met Plasmodex® bij proef nr. 1, valt nog op, dat, ondanks de afname van de HWTc, de werkelijke geldrolvorming iets langzamer gaat, zoals blijkt uit een geringe stijging van de HWT. Dextran BP doet, zoals verwacht op grond van het hoge moleculair gewicht, zowel HWT als HWTc dalen, waarbij de afname van de HWT weer iets getemperd is door de gelijktijdige afname van de erythrocytenconcentratie.

Bij de proeven nrs. 2 en 3 is uitgegaan van bloed met een sterke geldrolvorming. We zien dat in dit geval de toevoeging van Macrodex® de HWTc nauwelijks doet dalen, bij proef nr. 2 is er zelfs een geringe stijging. Ook Plasmodex® doet de HWTc iets stijgen en Rheomacrodex® geeft weer een grote toename. Deze toename van

de HWTc, die uitdrukking is van een vermindering van de neiging tot geldrolvorming, is alleen te verklaren door aan te nemen dat de in dit geval sterk geldrolbevorderend werkende plasma-eiwitten ten dele door de minder geldrolbevorderende dextranen zijn verdrongen. Moeten we, zoals boven uiteengezet, op grond van een vergelijking van de gegevens van de tabellen 5 en 6 dus wel concluderen, dat in sommige gevallen de aanwezigheid van een combinatie van plasma-eiwit en plasma-substituut aan het erythrocytenoppervlak de geldrolvorming meer bevordert dan het zuivere plasmasubstituut of de plasma-eiwitten afzonderlijk, toch lijkt ook de competitie tussen plasma-eiwit en toegevoegd colloïd om het beschikbare erythrocytenoppervlak een zich duidelijk manifesterende factor. De werking van Dextran BP, dat zelfs bij het bloed van proef nr. 3 de HWTc nog belangrijk doet dalen, is in de eerste benadering te verklaren door verdringing van plasma-eiwit door dextran. Dat echter door toevoeging van Dextran BP aan bloed in de verhouding 1 : 4, reeds HWTc's worden gevonden ongeveer gelijk aan de waarden verkregen met erythrocyten in Dextran BP (waarin de dextranconcentratie dus $5 \times$ zo hoog ligt), doet ook in dit geval de hypothese voor de hand liggen, dat we te maken hebben met een interactie tussen toegevoegd colloïd en plasma-eiwit, waardoor een sterkere samenbinding van de erythrocyten wordt teweeg gebracht dan door ieder afzonderlijk. De waarnemingen verricht met Haemaccel® bevestigen deze opvatting. Bij proef nr. 8 zien we door toevoeging van Haemaccel® de HWTc dalen van 4 naar 2 sec. De geldrolvorming neemt dus aanzienlijk toe. Uit tabel 5 blijkt echter, dat gewassen erythrocyten geresuspendeerd in Haemaccel® niet of nauwelijks tot geldrolvorming komen. Ook bij Plasmagel® vinden we een veel sterkere toename van de geldrolvorming wanneer we deze stof toevoegen aan bloed, dan wanneer we erythrocyten suspenderen in de zuivere oplossing.

Met Periston® wordt steeds een toename van de HWTc en (door de verlaging van de erythrocytenconcentratie) een sterke toename van de HWT verkregen. Dit is in overeenstemming met de waardes van tabel 5.

De andere in tabel 6 vermelde uitkomsten stemmen in essentie met de besprokene overeen.

De voorstelling van Thorsén en Hint dat de gelvorming op het erythrocytenoppervlak bepaald wordt door de som van de eigenschappen van de macromoleculaire stoffen die zich aan het oppervlak concentreren, is zeker onvolledig. In eerste benadering is het wel

zo, dat toevoeging van een colloïd, dat in zuivere oplossing meer geldrolvorming geeft dan de plasma-eiwitten, ook bij toevoeging aan bloed de geldrolvorming doet toenemen. Omgekeerd zal een colloïd, waarvan de zuivere oplossing geen geldrolvorming geeft, bij toevoeging aan bloed de geldrolvorming doorgaans verminderen. Hierbij past de voorstelling van de competitie van de verschillende colloïden om het erythrocytenoppervlak. Lang niet alle waarnemingen zijn echter op deze wijze te verklaren. Zonder een poging te doen de physico-chemische processen waardoor de erythrocyten bijeen worden gehouden, te analyseren, is het mogelijk de hypothese van Thorsén en Hint zo uit te breiden dat deze de waargenomen feiten dekt.

Wanneer een plasma-substituut aan het bloed wordt toegevoegd zullen de hierin aanwezige colloïden zich aan het erythrocyten oppervlak concentreren. Zij verdringen hierbij een deel van de plasma-eiwitten. De zich op het erythrocytenoppervlak bevindende stoffen beïnvloeden elkaar nu zodanig, dat de mate van gelvorming niet gelijk is aan die van ieder der stoffen afzonderlijk. Of de samenbindende kracht van de zich nu op de erythrocyten bevindende laag groter of kleiner is dan vóór de toevoeging van het plasmasubstituut hangt dus af van:

1. het geldrollenbevorderend vermogen van de plasma-eiwitten,
2. het geldrollenbevorderend vermogen van het toegevoegde colloïd,
3. de interactie van beide aan het erythrocytenoppervlak.

In hoeverre de geldrolvormingssnelheid hierdoor werkelijk zal veranderen hangt ook nog af van:

4. de afname van de erythrocytenconcentratie.

Het effect van de toediening van de isotonische zoutoplossing, dat ook in tabel 6 is aangegeven, berust eenvoudig op de verdunning van de plasma-eiwitten (daling HWTc) en de verlaging van de erythrocytenconcentratie (sterkere daling HWT).

Op het verband tussen HWT en HWTc en BSE zal aan het eind van hoofdstuk VI nader worden ingegaan.

HOOFDSTUK VI - GELDROLVORMING IN HET BLOED VAN PATIENTEN VOOR EN NA TOEDIENING VAN EEN INFUUSVLOEISTOF

Evenals voor het onderzoek beschreven in hoofdstuk 3, werd voor de bestudering van de invloed van het geven van infuzen met verschillende vloeistoffen op de suspensiestabiliteit van het bloed, een zo veel mogelijk homogene groep patiënten gekozen. Met enkele uitzonderingen (nrs. 1, 2, 3, en 6) werden in het onderzoek alleen betrokken patiënten met fluxus na abortus incompletus bij een zwangerschap niet ouder dan 3 maanden. De therapie bestond uit curettage, naar gelang van de toestand van de patiënte eventueel aangevuld met een infuus van bloed of een plasmasubstituut.

Voor de curettage werd door venapunctie ongeveer 20 ml bloed afgenomen. Hieraan werden enkele druppels van een heparine-oplossing toegevoegd. Bloed en heparine-oplossing werden goed gemengd. Na de ingreep werd zonodig een infuus van bloed of een plasmavervangingsmiddel gegeven. Ongeveer 2 uren na beëindiging van het infuus, 6-8 uren na de curettage, werd een tweede bloedmonster genomen. Vervolgens werden op de eerste, derde en vijfde dag na het infuus bloedmonsters genomen. Soms was het om organisatorische redenen nodig enigszins van dit schema af te wijken. Bij enkele patiënten die voor andere afwijkingen werden behandeld, werd het onderzoek aanzienlijk langer voortgezet.

Aangezien de patiënten in Rotterdam* werden behandeld en het bloed op het Fysiologisch Laboratorium in Groningen werd onderzocht, was het nodig voor een snel en betrouwbaar transport van de bloedmonsters zorg te dragen. Iedere vormverandering van de erythrocyten heeft namelijk een vermindering van de geldrolvorming ten gevolge en de kans op vormafwijkingen neemt met de tijd snel toe. Direct na afname werd het bloed naar het station in Rotterdam gebracht en als N.S. expresgoed verzonden. Ondertussen werd naar Groningen opgebeld met welke trein het bloed zou arriveren. Er was dan in Groningen tijdig iemand aan het station om het bloed in ontvangst te nemen. Op deze wijze werd de tijd tussen de afname van het bloed en de bepaling van de geldrolvormingssnelheid zo kort mogelijk gehouden.

Direct na aankomst in het laboratorium werden de bloedmonsters

* Coolsingel ziekenhuis (later 'Dijkzigt'), Rotterdam, afdeling gynaecologie (dr. A. L. C. Schmidt).

geoxygeneerd en elk werd verdeeld in drie monsters met verschillend haemoglobinegehalte. Eén van deze monsters behield de haemoglobineconcentratie van het oorspronkelijke bloed. Van de drie monsters werd een syllectogram gemaakt en het haemoglobinegehalte bepaald. Van het monster met het oorspronkelijke haemoglobinegehalte werd ook de BSE bepaald. Op blz. 56-67 wordt een overzicht gegeven van de bij dit onderzoek verkregen resultaten. In de vierde kolom is het ziekteverloop kort beschreven. Het in de achtste kolom vermelde haemoglobinegehalte hoort bij de HWT van de negende en de BSE van de laatste kolom. De tiende kolom vermeldt de HWTc, die, zoals steeds, is betrokken op een haemoglobinegehalte van 15 g/100 ml.

Nr.	Leeftijd	Reden opname	Behandeling en ziekteverloop	Infuus
1	36 j.	Opn. 9-10-1958 In shock. Extra uterine graviditeit Re.	Zeer ernstige toestand na tubairruptuur, Re. In shock. Tensie 60/40. Kreeg infuus met Macrodex® en daarna bloed. Operatie: salpingectomie. Na operatie tensie 110/60. 5de dag: hoge koorts (40°) PTT 18/12. Kreeg penicillinekuur. 6de dag nogmaals bloedtransfusie. 9de dag temp. nog subfebriel, doch verder goed. Ontslag: 6-11-1958.	Macrode 1000 ml Bloed 1000 ml
2	27 j.	Opn. 7-10-1958 Klinische partus op med. indicatie (septum vaginale bij II-para met stuitligging).	Spontane stuitgeboorte volgens Bracht. Post partum, na verwijderen van placenta, flinke fluxus, tensie 90/60. Na infuus spoedig herstel, tensie 120/85. Wegens anaemie nog een bloedtransfusie, 4de dag p.p. Ziekbed verder ongestoord. Ontslag 25-10-1958.	Macrode 500 ml Bloed 500 ml
3	25 j.	Opn. 17-11-1958 Klinische partus op sociale indicatie.	Spontane partus, doch direct post partum hevige fluxus, zodat placenta manueel verwijderd moest worden. Kreeg infuus. Ziekbed verder ongestoord. Ontslag 4-12-1958.	Macrode 500 ml Bloed 500 ml
4	23 j.	Opn. 28-11-1958 Fluxus na abortus incompletus.	Hevige fluxus; kreeg vóór curettage infuus van Macrodex®, en daarna tevens nog bloed, tensie 110/75. Ziekbed ongestoord. Ontslag 8-12-1958.	Macrode 500 ml Bloed 500 ml.
5	38 j.	Opn. 1-12-1958 Fluxus na abortus incompletus.	Kreeg wegens lichte shock vóór curettage Macrodex®-infuus en daarna bloed, tensie 110/70. Ziekbed ongestoord. Ontslag 8-12-1958.	Macrode 1500 ml Bloed 500 ml
6	35 j.	Opn. 2-1-1959 Extra-uterine graviditeit Li. Shock	Tubairruptuur Li. Tensie 110/50. Kreeg eerst infuus van Macrodex® en daarna bloed. Salpingectomie verricht. Tensie later 120/65. Ziekbed ongestoord. Ontslag 16-1-1959.	Macrode 500 ml Bloed 500 ml

1	Bloedafname	Hb (g/100 ml)	HWT (sec)	HWTc (sec)	BSE (mm)
3	voor infuus	8.7	19.7	5.0	—
4	1ste dag na infuus	8.7	6.6	1.3 ^s	126
6	3de - - -	7.6	17.2	4.0	60
8	5de - - -	6.8	8.4	1.9	133
0	7de - - -	8.6	4.3	2.0	110
2	9de - - -	10.2	4.7	2.7	96
3	11de - - -	8.2	3.5	2.0 ^s	90
4	13de - - -	9.1	4.2	1.8	60
2	voor infuus	10.8	7.3	4.1	26
5	5de dag na infuus	8.6	7.5	2.2	70
7	7de - - -	9.6	5.2	2.2	63
9	9de - - -	9.6	6.5	2.8	24
1	11de - - -	9.2	5.2	2.8	18
5	15de - - -	11.0	4.7	3.3	16
1	voor infuus	9.7	7.7 ^s	5.0	15
2	20 uur na infuus	7.9	12.2	3.0	63
3	3de dag - - -	7.1	12.0	2.6	65
7	6de - - -	8.4	7.0	2.9	50
9	10de - - -	10.5	5.3	2.5	43
9	15de - - -	10.9	5.1	2.6	47
1	voor infuus	9.9	6.7	4.1	16
5	2de dag na infuus	9.8	4.9 ^s	2.8 ^s	50
5	3de - - -	9.2	5.2	3.2	45
9		9.6	7.5	—	—
1	voor infuus	14.0	3.9	3.6	45
1	2de dag na infuus	10.5	3.5	2.1	83
	3de - - -	11.3	3.3	2.3	62
	voor infuus	11.45	10.7	6.0	24
	1ste dag na infuus	8.4	8.8	3.9	133
	3de - - -	10.3	3.8	2.3	75
	5de - - -	10.2	3.6	2.4	32

Nr.	Leeftijd	Reden opname	Behandeling en ziekteverloop	Infuus
7	35 j.	Opn. 27-2-1959 Fluxus na abortus incompletus.	Flinke shock, tensie 70/45. Kreeg eerst infuus van Macrodex®, waarna curettage werd verricht. Tensie liep na ingreep op tot 115/75. Patiënte kreeg nog bloed. Ziekbed ongestoord. Ontslag 7-3-1959.	Macrode 1000 ml Bloed 500 ml
8	22 j.	Opn. 18-3-1959 Fluxus na abortus incompletus.	Lichte shock. Kreeg terstond Macro-dex® en werd daarna gecuretteerd. Ziekbed ongestoord. Ontslag 31-3-1959.	Macrode 500 ml
9	35 j.	Opn. 23-3-1959 Shock, flinke fluxus na abortus incompletus.	Kwam met flinke shock binnen, tensie 90/60. Kreeg terstond infuus, waarna curettage. Tensie na infuus 130/80. Ziekbed ongestoord. Ontslag 4-4-1959.	Macrode 500 ml
10	32 j.	Opn. 9-8-1959 Fluxus na abortus incompletus.	Werd gecuretteerd, geen infuus. Toestand redelijk. Ziekbed ongestoord. Ontslag 15-8-1959.	geen
11	47 j.	Opn. 10-8-1959 Fluxus na abortus incompletus.	Werd gecuretteerd, geen infuus. Toestand redelijk. Ziekbed ongestoord. Ontslag 17-8-1959.	geen
12	31 j.	Opn. 21-9-1959 Fluxus na abortus incompletus.	Werd gecuretteerd, geen infuus. Toestand redelijk. Ziekbed ingestoord. Ontslag 28-9-1959.	geen
13	33 j.	Opn. 19-9-1959 Fluxus na abortus incompletus.	Werd gecuretteerd, geen infuus. Toestand redelijk. Ziekbed ongestoord. Ontslag 26-9-1959.	geen

I	Bloedafname	Hb	HWT	HWTc	BSE
		(g/100 ml)	(sec)	(sec)	(mm)
5	voor infuus	13.7	4.4	4.0	14
7	2de dag na infuus	12.2	2.7	2.2	60
1	6de - - -	11.5	3.8	3.0	30
5	voor infuus	11.0	10.0	7.2	17
5	2 uur na infuus	9.2	4.6	3.6	62
0	1ste dag - -	8.3	5.5	3.5	43
2	5de - - -	8.7	7.1	4.0	33
0	voor infuus	10.2	6.3	3.8	15
0	2 uur na infuus	7.7	5.0	2.4	53
	1ste dag - -	7.6	6.9	2.6 ⁵	60
1	voor ingreep	12.8	5.2	3.9	20
1	2 uur na ingreep	11.7	7.5	4.2	26
	1ste dag - -	11.0	9.6	5.0	22
1	3de - - -	9.5	14.2	6.6	16
1	5de - - -	9.5	17.8	7.0	10
1	voor ingreep	9.5	7.0	4.1	5
	2 uur na ingreep	8.6	9.4	3.9	10
	1ste dag - -	8.7	7.2	3.4	12
	3de - - -	9.1	6.9	3.9	6
	5de - - -	9.5	8.2	5.3	4
	voor ingreep	13.0	9.4	6.0	5
	2 uur na ingreep	14.5	8.1	7.8	9
	1ste dag - -	12.1	8.1	5.0	5
	3de - - -	12.2	6.1	5.3	4
	5de - - -	11.7	7.0	7.0	3
	voor ingreep	13.8	6.7	5.0	6
	6 uur na ingreep	12.5	7.3	6.1	10
	1ste dag - -	13.3	5.5	4.8	12
	3de - - -	12.2	5.4	5.2	8
	5de - - -	12.2	6.0	4.9	4

Nr.	Leeftijd	Reden opname	Behandeling en ziekteverloop	Infuus
14	26 j.	Opn. 13-12-1959 Fluxus na abortus incompletus, ernstige shock.	Kwam met zware shock binnen, tensie 60/-. Na infuus van Macrodex® gecuretteerd, kreeg daarna bloedtransfusie, tensie 75/35. Tensie herstelde zich langzaam en liep op tot 120/75. Ziekbed ongestoord. Ontslag 31-12-1959.	Macrodex 1000 ml Bloed 500 ml
15	41 j.	Opn. 5-1-1960 Fluxus na abortus incompletus.	Werd gecuretteerd, geen infuus. Toestand redelijk. Ziekbed ongestoord. Ontslag 11-1-1960.	geen
16	29 j.	Opn. 2-1-1960 Abortus imminens.	Werd behandeld met Progestine, doch aborteerde op 5-1-1960. Hevige fluxus, werd gecuretteerd. Kreeg daarna infuus van Macrodex® en later bloed. Ziekbed ongestoord. Ontslag 12-1-1960.	Macrodex 500 ml Bloed 500 ml
17	39 j.	Opn. 5-1-1960 Fluxus na abortus incompletus.	Werd gecuretteerd, geen infuus. Toestand redelijk. Ziekbed ongestoord. Ontslag 12-1-1960.	geen
18	35 j.	Opn. 5-1-1960 Fluxus na abortus incompletus.	Patiënte kwam met flinke fluxus en shock binnen, tensie 70/-. Kreeg terstond infuus, waarna curettage volgde. Tensie was ook de volgende dag nog laag, 90/60. Ziekbed ongestoord. Ontslag 15-1-1960.	Macrodex 1000 ml Bloed 500 ml
19	29 j.	Opn. 18-1-1960 Fluxus na abortus incompletus. Shock.	Patiënte kwam binnen met shock, na ernstig bloedverlies thuis, tensie 75/35. Kreeg infuus, daarna gecuretteerd, doch herstelde zeer moeilijk van de shock, tensie 90/60. Kreeg daarop bloedtransfusie, waarna de tensie opliep tot 120/75. Kreeg verder	Peristor 500 ml Bloed 1500 ml

Bloedafname	Hb (g/100 ml)	HET (sec)	HWT _c (sec)	BSE (mm)
voor ingreep	11.3	11.3	10.5	8
2 uur na ingreep	12.2	7.0	5.5	42
1ste dag - -	11.4	5.1	3.9	37
3de - - -	11.5	5.1	3.8	28
5de - - -	12.4	6.9	7.5	22
voor ingreep	13.2	5.3	4.8	8
6 uur na ingreep	11.9	6.1	4.6	13
1ste dag - -	12.5	7.5	6.0	5
3de - - -	11.7	9.2	6.3	-
5de - - -	12.0	7.7	6.3	-
voor infuus	14.0	4.8	4.4	24
2 uur na infuus	12.2	3.9	3.3	63
1ste dag - -	12.2	4.6	3.3	75
3de - - -	12.2	4.9	3.8	55
5de - - -	12.7	5.8	4.5	-
voor ingreep	13.7	6.7	5.5	16
6 uur na ingreep	12.2	7.0	5.5	18
1ste dag - -	9.9	11.0	5.1	12
3de - - -	10.4	9.6	5.5	-
5de - - -	11.6	5.4	3.6	-
voor infuus	12.3	5.5	3.0	-
2 uur na infuus	9.9	2.7	1.8	-
1ste dag - -	10.2	4.6	2.4	100
3de - - -	10.7	4.8	2.7	-
5de - - -	10.7	4.2	3.3	45
voor infuus	5.7	25.7	11.2	8
2 uur na infuus	5.3	22.3	12.0	16
1ste dag - -	7.5	18.6	5.5	10
3de - - -	9.1	13.5	6.0	12
5de - - -	11.5	7.9	5.7	6

Nr.	Leeftijd	Reden opname	Behandeling en ziekteverloop	Infuus
			na 1ste en 3de dag na ingreep weer bloedtransfusie. Ziekbed ongestoord. Ontslag 29 -1-1960.	
20	29 j.	Opn. 13-2-1960 Fluxus na abortus incompletus.	Kwam in shock binnen, tensie niet te meten. Kreeg voor curettage 1000 ml MacroDEX®, daarna bloed. Tensie toen 105/70. Ziekbed verder ongestoord. Anaemie werd bestreden. Ontslag 23-2-1960.	MacroDEX 1000 ml Bloed 500 ml
21	36 j.	Opn. 14-3-1960 Fluxus na abortus incompletus. Shock.	Kwam in shock binnen na hevig bloedverlies thuis, tensie 60/-. Kreeg 1000 ml MacroDEX®, tensie 90/60. Kreeg na curettage bloed, tensie 120/75. Ziekbed ongestoord. Ontslag 21-3-1960.	MacroDEX 1000 ml Bloed 500 ml
22	27 j.	Opn. 9-4-1960 Fluxus na abortus incompletus.	Kwam binnen in shock, tensie 80/50. Kreeg Periston® en werd daarna gecuretteerd, tensie 100/50. Tensie liep zeer langzaam op: 100/50, 110/55, 115/60, 120/60, 125/60 (na 6 uur). Pas op de 2de dag weer normaal. Kreeg 4de dag na opname bloedtransfusie. Ziekbed ongestoord. Ontslag 18-4-1960.	Periston 1000 ml Bloed 500 ml
23	32 j.	Opn. 25-4-1960 Fluxus na abortus incompletus.	Werd met fluxus en shock opgenomen, tensie 85/35. Kreeg terstond MacroDEX® en werd daarna gecuretteerd. Tensie liep op tot 120/65. Kreeg daarna bloed, tensie 120/75. Ziekbed ongestoord. Ontslag 2-5-1960.	MacroDEX 500 ml Bloed 1000 ml
24	40 j.	Opn. 10-5-1961 Fluxus na abortus incompletus.	Kwam binnen met fluxus en shock, tensie 100/65. Kreeg terstond MacroDEX®, waarna curettage. Toestand daarna redelijk. Ziekbed ongestoord. Ontslag 18-5-1961.	MacroDEX 750 ml

Bloedafname	Hb (g/100 ml)	HWT (sec)	HWTc (sec)	BSE (mm)
voor infuus	11.7	7.5	7.0	20
2 uur na infuus	8.2	5.1	3.1	65
1ste dag - -	8.1	7.2	2.4	70
3de - - -	8.3	6.7	3.4	58
5de - - -	9.2	6.5	3.3	46
2 uur na infuus	11.4	5.8	3.9	-
1ste dag - -	10.6	4.3	2.8	48
3de - - -	9.9	5.8	3.6	46
voor infuus	10.2	14.0	5.7	10
2 uur na infuus	6.9	24.3	7.5	18
1ste dag - -	6.9	19.6	5.5	16
5de - - -	7.5	19.6	6.6	8
voor infuus	10.7	8.3	5.0	-
2 uur na infuus	11.3	6.4	4.6	36
1ste dag - -	11.6	6.9	4.8	42
3de - - -	11.6	4.0	3.0	54
5de - - -	11.4	4.9	4.0	20
voor infuus	11.9	3.6	2.2	24
2 uur na infuus	7.8	5.6	2.1	83
1ste dag - -	7.8	6.1	1.7	-
3de dag - -	8.5	4.6	1.8	75
5de - - -	9.5	3.7	2.0	45

Nr.	Leeftijd	Reden opname	Behandeling en ziekteverloop	Infuus
25	43 j.	Opn. 6-5-1961 Fluxus na abortus incompletus. Shock.	Kwam met shock binnen na veel bloedverlies thuis, tensie 100/55. Ma- crodex®-infuus waarna curettage en bloed, tensie 135/85. Ziekbed ongestoord. Ontslag 12-5-1961.	Macrode 1000 ml Bloed 500 ml
26	23 j.	Opn. 21-5-1961 Fluxus na abortus incompletus.	Kwam met lichte shock binnen, ten- sie 90/60. Thuis veel bloed verloren. Er was thuis een repositie van de uterus gravidus verricht wegens re- troflexio uteri. Infuus ingebracht, waarna curettage. Tensie 110/65, na infuus 135/85. Ziekbed ongestoord. Ontslag 27-5-1961.	Macrode 500 ml
27	50 j.	Opn. 3-6-1961 Fluxus na abortus incompletus.	Kwam na hevige fluxus met lichte shock in de kliniek, tensie 90/55. Kreeg terstond infuus, tensie 105/65. Werd gecuretteerd, na infuus tensie 140/80, kreeg later (4de dag) wegens anaemie bloedtransfusie. Ziekbed ongestoord. Ontslag 14-6-1961.	Macrode 500 ml Bloed 1000 ml
28	24 j.	Opn. 4-3-1962 Fluxus na abortus incompletus.	Matige shock, tensie 100/65. Kreeg infuus na curettage. Herstelde vlot, tensie 125/76. Ziekbed ongestoord. Ontslag 10-3-1962.	Plasmo- dex® 500 ml
29	32 j.	Opn. 4-3-1962 Fluxus na abortus incompletus.	Geen duidelijke shock verschijnselen, alleen zeer bleek, tensie 100/65. Eerst curettage, waarna infuus. Na infuus tensie 125/80. Herstelde vlot. Ziekbed ongestoord. Ontslag 10-3-1962.	Plasmo- dex® 500 ml
30	44 j.	Opn. 31-3-1962 Fluxus na abortus incompletus.	Matige shock, tensie 110/75. Eerst curettage, waarna infuus. Na infuus tensie 130/85. Herstelde vlot. Ziekbed ongestoord. Ontslag 6-4-1962.	Plasmo- dex® 500 ml

Bloedafname	Hb (g/100 ml)	HWT (sec)	HWTc (sec)	BSE (mm)
voor infuus	10.4	9.6	5.3	18
2 uur na infuus	7.9	6.4	2.0 ⁵	60
1ste dag -	8.1	6.7	3.5	55
3de - -	8.1	9.6	2.8	42
5de - -	9.9	5.3	2.9 ⁵	38
voor infuus	12.3	5.8	3.1	12
2 uur na infuus	10.0	5.8	2.9 ⁵	38
1ste dag -	10.1	4.2	2.6	42
5de - -	9.5	5.5	3.4	36
voor infuus	7.2	12.0	4.9	13
2 uur na infuus	6.1	9.5	2.8 ⁵	52
1ste dag -	5.6	8.6	2.3 ⁵	48
voor infuus	11.8 ⁵	8.4	2.7	11
2 uur na infuus	10.6	11.0	6.0	17
1ste dag -	10.8	8.6	7.8	20
3de - -	11.4	16.3	5.2	16
5de - -	10.8	8.4	5.7	12
voor infuus	11.7	4.2	3.8	-
2 uur na infuus	9.7	9.8	5.7	52
1ste dag -	10.1	2.9	2.1	46
voor infuus	10.1	9.4	5.3	13
2 uur na infuus	9.2	13.7	7.0	26
1ste dag -	9.7	8.2	4.4	24
3de - -	10.14	8.2	6.2	18
5de - -	9.6	13.7	3.5	15

Nr.	Leeftijd	Reden opname	Behandeling en ziekteverloop	Infuus
31	41 j.	Opn. 14-9-1962 Fluxus na abortus incompletus.	Was zeer bleek en had lichte shock, tensie 100/65. Kreeg eerst Plasmoxon [®] infuus, waarna curettage. Kreeg daarop nog bloed, tensie 102/75. Op de derde dag nogmaals bloedtransfusie Ontslag 22-9-1962	Plasmoxon [®] 500 ml Bloed 2 x 500
32	38 j.	Opn. 10-10-1962 Fluxus na abortus incompletus.	Lichte shock, tensie 110/75. Kreeg infuus, waarna curettage. Tensie 125/85. Ziekbed ongestoord. Ontslag 16-10-1962	Plasmoxon [®] 500 ml
33	24 j.	Opn. 7-2-1963 Fluxus na abortus incompletus.	Lichte shock, tensie 105/70. Kreeg infuus, waarna curettage. Herstelde vlot. Tensie 125/80. Ziekbed ongestoord. Ontslag 13-2-1963.	Rheomacrodex [®] 500 ml
34	28 j.	Opn. 25-3-1963 Fluxus na abortus incompletus.	Kwam met shock binnen. Tensie 90/60. Kreeg terstond infuus. Herstelde spoedig, waarna curettage. Toestand daarna redelijk. Ziekbed ongestoord. Ontslag 30-3-1963.	Rheomacrodex [®] 500 ml

I	Bloedafname	Hb (g/100 ml)	HWT (sec)	HWTc (sec)	BSE (mm)
81	voor infuus	6.7	4.7	2.4	17
87	1ste dag na infuus	6.7	13.0	3.5	32
90	3de - - -	7.2	7.2	3.2	26
92	5de - - -	10.7	5.2	3.2	19
95	voor infuus	12.8	4.1	3.5	15
98	2 uur na infuus	10.9	4.2	3.4	24
101	1ste dag - -	9.7	7.2	3.5	20
104	3de - - -	10.1	8.6	4.6	17
107	voor infuus	13.1	4.5	3.6	4
110	2 uur na infuus	10.1	7.7	4.4	10
113	1ste dag - -	9.2	13.7	8.2	12
116	3de - - -	8.4	14.2	6.6	8
119	5de - - -	9.3	9.6	5.8	6
122	voor infuus	11.5	8.5	6.2	8
125	2 uur na infuus	9.5	11.8	6.3	12
128	1ste dag - -	9.1	9.8	6.4	9
131	3de - - -	9.5	11.3	6.8	6

Bij patiënt nr. 1 zien we door het Macrodex®-infuus de HWT en de HWTc sterk dalen. De geldrolvorming neemt door het infuus dus aanzienlijk toe. De HWT was door het lage haemoglobinegehalte eerst zeer hoog. Op de derde dag na het infuus vinden we weer een bijna normale HWTc. Ook de BSE is dan weer veel minder hoog dan twee dagen eerder. Door het lage haemoglobinegehalte blijft de BSE echter tamelijk hoog. Op de vijfde dag wordt de HWTc opnieuw zeer kort. Hiermee gaat een koortstop gepaard. Het is dus zeer waarschijnlijk dat de verhoogde neiging tot geldrolvorming ditmaal wordt veroorzaakt door een intercurrente infectie.

Bij patiënt nr. 2 zien we dat na het Macrodex®-infuus de HWTc korter is geworden. De HWT is echter vrijwel constant gebleven. Weliswaar is dus de neiging tot geldrolvorming groter geworden, door de daling van het haemoglobinegehalte is de werkelijke geldrolvorming niet groter dan voor het infuus. Op de zevende dag is de HWTc nog 2.2 sec, de HWT is echter gedaald van 7.5 naar 5.2 sec, tengevolge van de stijging in de haemoglobineconcentratie.

Een mooi voorbeeld van tegengestelde verandering van HWT en HWTc vertoont patiënt nr. 3. Door het Macrodex®-infuus daalt de HWTc, terwijl de HWT stijgt. Het geldrollenbevorderende effect van de dextrantoediening wordt dus, door de vertraging der geldrolvorming tengevolge van het dalen van het haemoglobinegehalte, overspeeld. Als later het haemoglobinegehalte stijgt, daalt ook de HWT.

Ook bij de patiënten nrs. 4-9 zien we steeds de HWTc door het Macrodex®-infuus aanzienlijk dalen en enkele dagen laag blijven. Soms, zeer duidelijk bij nr. 6, zet de daling van de HWTc gedurende de eerste dagen na het infuus zich nog voort. Dit zou een gevolg kunnen zijn van de snelle uitscheiding van de kleinere dextranmoleculen, die de geldrolvorming remmen en een achterblijven van de grootste moleculen, die het sterkst geldrolvormend werken. Bij al deze patiënten valt ook op, dat steeds als er een flinke daling in het haemoglobinegehalte is, de HWT minder afneemt dan de HWTc.

Bij de eerste groep controlepatiënten (nrs. 10-13) wordt nergens een significante daling in HWT of HWTc gevonden. Vaak is er zelfs een lichte stijging gedurende de observatieperiode.

Patiënt nr. 14 vertoont na toediening van Macrodex® weer een flinke daling in de HWTc (10.5 → 5.5 sec) met doorzetten van de daling tot 3.9 en 3.8 sec op de eerste en derde dag.

Bij de patiënten nrs. 15 en 17, die geen infuus kregen, treden geen noemenswaardige veranderingen op in HWT of HWTc. Alleen is bij

nr. 17 zeer duidelijk de stijging in HWT door de daling in het haemoglobinegehalte. Ook vertoont de HWTc bij deze patiënt op de vijfde dag een daling waarvoor geen verklaring in de ziektegeschiedenis kon worden gevonden.

De metingen, verricht bij de patiënten nrs. 16 en 17, die beide weer Macrodex® kregen, geven uitkomsten die in essentie met die van de vorige Macrodex®-patiënten overeenkomen.

Door de toediening van Periston® zien we bij patiënt nr. 19 de HWTc niet dalen. De HWT daalt iets, hoewel het haemoglobinegehalte iets stijgt. Dat er niet tevens een daling van de HWTc is, komt door het veel minder steile verloop van de log HWT/log Hb-concentratie lijn, gebruikt bij de berekening van de HWTc (zie hoofdstuk 4). De extrapolatie tot 15 g/100 ml is in dit geval door het zeer lage haemoglobinegehalte, tamelijk onzeker. Het is waarschijnlijk dat de HWTc-bepalingen van SM 627 en 630 wat te hoog zijn uitgevallen. Ook bij patiënt nr. 22 is Periston® gegeven. We zien een duidelijke stijging van de HWTc en een nog sterkere toename van de HWT door de daling van het haemoglobinegehalte.

Macrodex® is vervolgens weer gegeven bij de patiënten nrs. 20, 21, 23-27. Bij al deze patiënten wordt na het infuus een lagere HWTc gevonden. Dikwijls is één dag later de HWTc nog iets verder gedaald. Wanneer de HWTc voor het infuus hoog is (nr. 20), is de daling doorgaans veel duidelijker dan wanneer van een lagere HWTc wordt uitgegaan (nrs. 24 en 26). In het laatste geval heeft het infuus soms een duidelijke stijging van de HWT tot gevolg (nr. 24). Evenals bij patiënt nr. 3, wordt de werkelijke geldrolvorming dus verminderd, hoewel de neiging tot geldrolvorming is toegenomen.

Door een Plasmodex®-infuus (patiënten nrs. 28-32) neemt in de meeste gevallen de HWTc toe, de neiging tot geldrolvorming dus af. Doordat het infuus de haemoglobineconcentratie doet dalen, neemt de HWT doorgaans nog meer toe dan de HWTc. Bij de patiënten nrs. 29 en 30 vinden we op de eerste dag na het infuus echter een lagere HWTc dan voor het infuus. Dit zou weer het gevolg kunnen zijn van de snelle uitscheiding van de kleinere moleculen, die de geldrolvorming remmen.

Bij de beide patiënten die Rheomacrodex® kregen (nrs. 33 en 34) zien we een kleine toename van de HWTc en een grotere toename van de HWT. Er is geen neiging tot daling van de HWTc op de eerste dag na het infuus, zoals enkele malen bij Plasmodex® waargenomen.

De metingen verricht bij patiënten voor en na de toediening van een infuusvloeistof, leveren dus resultaten op die met die van de proeven *in vitro* goed in overeenstemming zijn. Het belangrijkste verschil tussen de proeven *in vitro* en de bij patiënten verrichte observaties is, dat in het laatste geval de aan het bloed toegevoegde oplossing van samenstelling verandert door het snelle ontsnappen van de kleinere moleculen uit de bloedbaan. Hierdoor wordt de zich op de erythrocyten bevindende laag colloïden langzamerhand anders van samenstelling. Het gemiddelde molecuulair gewicht neemt toe en daarmee de geldrolvormingsneiging.

Zowel de proeven *in vitro*, als die *in vivo* tonen aan, dat er in het algemeen geen vrees behoeft te bestaan voor een additief effect van de geldrollenbevorderende werking van bloedplasma en infuusvloeistof. Het is stellig niet zo, dat aan een patiënt in wiens bloed reeds een sterke neiging tot geldrolvorming bestaat, geen Macrodex® mag worden toegediend, omdat de geldrolvorming dan excessief zou worden. Integendeel, in zulk een geval is de kans groot dat de neiging tot geldrolvorming nauwelijks zal toenemen. De werkelijke geldrolvorming zal door de daling van de erythrocytenconcentratie zeer waarschijnlijk zelfs minder worden (zie patiënt nr. 24).

Bijzonder gunstig lijken de ervaringen met Plasmodex®. De stijging van de HWTc en de HWT is *in vivo* nog overtuigender dan *in vitro*. Dit gunstige effect op de suspensie-stabiliteit ging gepaard aan een klinisch bevredigende werking op de bloeddruk. Dit laatste was niet het geval met Periston®. Deze infuusvloeistof werd in deze proevenreeks daarom maar tweemaal toegepast. Reeds tijdens het in hoofdstuk 3 beschreven onderzoek was gebleken dat met Periston® de patiënten maar langzaam en soms niet in voldoende mate uit de shocktoestand zijn te halen.

Op grond van de resultaten *in vitro* hadden we met Rheomacrodex® bij de patiënten een duidelijker anti-geldrolleneffect verwacht. We hebben echter met Rheomacrodex®, dat pas ter beschikking kwam toen het onderzoek bijna voltooid was, te weinig patiënten behandeld om hierover een goed gefundeerd oordeel te geven. Vooral uit de proeven *in vitro* blijkt toch wel dat Rheomacrodex® in vele gevallen een belangrijke flow-improver kan zijn. In de enkele gevallen dat wij Rheomacrodex® toepasten was het effect op de bloeddruk klinisch bevredigend.

De fig. 33 en 34 tonen het verband tussen BSE en HWT, respectievelijk HWTc. Zowel *in vitro* als *in vivo* (fig. 32 en 34) is er een zwakke (negatieve) correlatie tussen HWTc en BSE. *In vitro* is bij

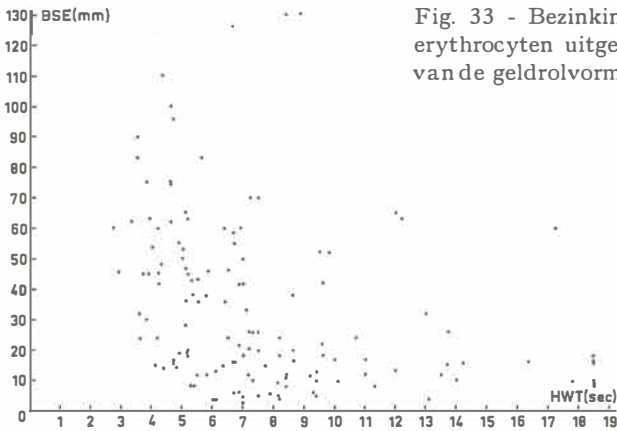


Fig. 33 - Bezinkingssnelheid van de erythrocyten uitgezet tegen de HWT van de geldrolvorming (patiënten).

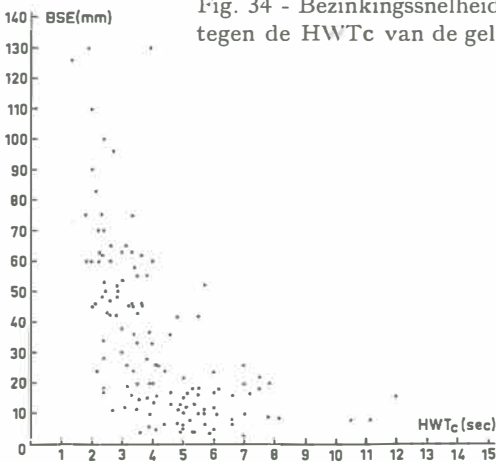


Fig. 34 - Bezinkingssnelheid van de erythrocyten uitgezet tegen de HWT_c van de geldrolvorming (patiënten).

een $HWT > 5$ sec, de $BSE \leq 6$ mm, terwijl bij de zeer hoge BSE's steeds een HWT hoort < 2 sec. Aan de andere kant varieert de BSE van de bloedmonsters met een HWT_c van 2 sec, van 33 tot 80 mm; bij de monsters met $BSE < 5$ mm, komen HWT_c's van 4 tot 13 sec voor. *In vivo* is de correlatie nog duidelijk zwakker. Zonder twijfel zou een betere correlatie zijn gevonden, wanneer ook de BSE, evenals dit met de HWT_c het geval is, betrokken zou zijn op één bepaalde haemoglobineconcentratie. Dat ook in dit geval de correlatie nog niet zeer sterk zou zijn, blijkt uit een nadere beschouwing van de in de patiëntenreeks gevonden getallen. Bij de metingen

SM 558 en SM 588 bijvoorbeeld, zijn haemoglobineconcentratie, HWT en HWTc gelijk, de bijbehorende BSE waardes zijn echter 42 en 18 mm

Bekijken we het verband tussen BSE en HWT (fig. 31 en 33), dan vinden we *in vitro* nog wel een zwakke (negatieve) correlatie. *In vivo* is echter nauwelijks meer enig verband tussen beide grootheden te onderkennen. Hieruit volgt dat de BSE geen bruikbare grootheid is voor de bepaling van de geldrolvorming. Het blijkt dan ook niet mogelijk te zijn de bovengenoemde conclusies omtrent de invloed van de verschillende infuusvloeistoffen op de suspensie-stabiliteit van het bloed te trekken op grond van de BSE. Zo is bijvoorbeeld het duidelijke anti-rouleauxeffect van Plasmodex® niet in de BSE-waardes terug te vinden.

HOOFDSTUK VII - INVLOED VAN DE TOEVOEGING VAN INFUUSVLOEISTOFFEN OP DE VISCOSITEIT VAN HET BLOED

Voor de bepaling van de viscositeit van de bij het onderzoek betrokken infuusvloeistoffen en van bloedmonsters voor en na toevoeging van een infuusvloeistof werd gebruik gemaakt van een 'Epprecht'-viscosimeter, type STV-Fc. Bij deze rotatieviscosimeter (fig. 35) drijft een draaibaar opgehangen synchroonmotor een in de te meten oplossing hangend meetlichaam aan. Door de te meten oplossing wordt de motor afgeremd. Door deze afremming, die lineair van de viscositeit afhangt, wordt een kracht op de motor uitgeoefend. Het draaimoment veroorzaakt spanning in een veer. Spoedig treedt een evenwichtstoestand in, waarbij de veerspanning gelijk is aan de wrijvingskracht op het meetlichaam. De vervorming van de veer kan op een schaal worden afgelezen. Uit deze aflezing kan, onder in acht name van de spanning in de veer en de afmetingen van het meetlichaam, de werkelijke schuifspanning, τ , bij een bepaalde snelheidsgradiënt, D , worden berekend. Er kunnen drie verschillende waarden voor D worden ingesteld, door het toerental van de motor te wijzigen.

Voor een Newtonse vloeistof is de viscositeit, η , gelijk aan het quotiënt van schuifspanning en snelheidsgradiënt.

$$(7.1) \quad \eta = \tau / D$$

Bij niet-Newtonse vloeistoffen wordt bij metingen met variabele D niet steeds dezelfde waarde voor η gevonden. Het is niet mogelijk voor zulk een vloeistof de viscositeit als een getal op te geven. Het best wordt een niet-Newtonse vloeistof gekarakteriseerd door een grafiek die het verband tussen τ en D aangeeft (rheogram). Uit vergelijking (7.1) volgt dat het rheogram van een Newtonse vloeistof een rechte lijn is; η is gelijk aan de cotangens van de hoek die deze rechte lijn met de x-as maakt.

Aangezien de viscositeit van een vloeistof sterk van de temperatuur afhangt, moeten de metingen bij constante temperatuur worden uitgevoerd. Het meetlichaam van de viscosimeter bevond zich bij onze metingen steeds in een waterbad, dat op 37° C werd gehouden.

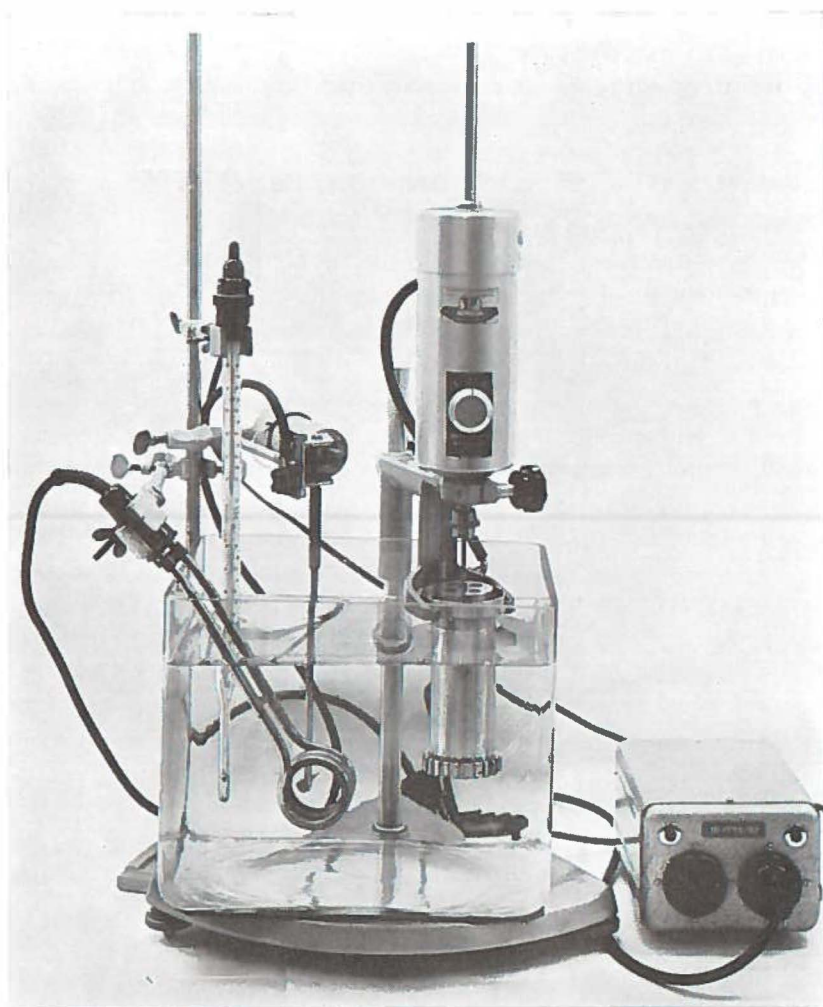


Fig. 35 - 'Epprecht'-rotatieviscosimeter type STV-Fc in waterbad. Het cilindrische meetsysteem 'O' is met een kogelkoppeling met de motor verbonden. Voor op het motorhuis de drie-standen-schakelaar waarmee de verschillende draaisnelheden worden ingesteld. De schaal waarop de meteruitslagen worden afgelezen bevindt zich boven op het motorhuis en is in de figuur dus niet te zien. Rechts naast het waterbad het regelsysteem van de thermostaat.

Werkwijze

1. Het gewenste meetsysteem, bij onze metingen steeds systeem '0', wordt in de houder geplaatst en de cylinderas bevestigd in de kogelkoppeling.
2. Het meetsysteem wordt gevuld met de te meten vloeistof. Bij systeem '0' is dit ongeveer 20 ml. De cylinder wordt in de beker geplaatst, zodat de streep samenvalt met de bekerrand. Overtollige vloeistof wordt afgezogen.
3. De viscosimeter wordt op het lichtnet aangesloten.
4. Terwijl de knop voor op het motorhuis in stand I ingedrukt wordt gehouden, wordt de stroom met behulp van de snoerschakelaar ingeschakeld. Zodra de cylinder constant draait, wordt de knop losgelaten. Wanneer de wijzer tot rust is gekomen, wordt de uitslag op de schaal, die zich boven op het motorhuis bevindt, afgelezen.
5. De stroom wordt uitgeschakeld. De knop op het motorhuis wordt weer ingedrukt en de stroom opnieuw ingeschakeld. De knop wordt in stand II gebracht en losgelaten, zodra de cylinder constant draait. De meter wordt weer afgelezen.
6. Herhaling (5), nu echter knop in stand III.
7. De metingen worden herhaald, waarbij weer wordt begonnen met de knop in stand I. Meteruitslagen < 10 en > 90 schaaldelen zijn onbetrouwbaar.
8. In de tabel van meetsysteem '0' wordt opgezocht hoeveel de viscositeit bedraagt per schaaldeel bij iedere gebruikte snelheid.
 Snelheid I = 20.48 omwentelingen/min; $D = 105 \text{ sec}^{-1}$; Viscositeit = 0.449 cP/schaaldeel.
 Snelheid II = 64.00 omwentelingen/min; $D = 328.2 \text{ sec}^{-1}$; Viscositeit = 0.144 cP/schaaldeel.
 Snelheid III = 200.00 omwentelingen/min; $D = 1026 \text{ sec}^{-1}$; Viscositeit = 0.0459 cP/schaaldeel.
9. Indien de metingen bij de snelheden I, II, en III verschillende waarden voor η geven, wordt een rheogram getekend. Hierbij wordt τ op de x-as uitgezet tegen D op de y-as. De afgelezen uitslagen worden in τ waarden omgezet door ze met 0.4711 te vermenigvuldigen.
10. De viscosimeter wordt periodiek gecontroleerd met behulp van ijkoliën met nauwkeurig bekende viscositeit.

Van alle bij het onderzoek gebruikte infuusvloeistoffen is de viscositeit bepaald. De rheogrammen van fig. 36 tonen aan dat alle onderzochte vloeistoffen, inclusief bloedplasma, zich in de beschreven opstelling tennaastebij als Newtonse vloeistoffen gedragen. In tabel 7 zijn de viscositeiten van de verschillende plasmasubstituten samengevat.

In een tweede proevenreeks werd de viscositeit gemeten van runder-, varkens- en paardebloed voor en na toevoeging van verschillende infuusvloeistoffen in een verhouding van 1 : 4. De resultaten van deze metingen zijn samengevat in tabel 8. Direct valt op, dat de viscositeit in alle gevallen afneemt met toenemende snelheidsgradiënt. Bloed gedraagt zich als een niet-Newtonse vloeistof.

Uit de gegevens van tabel 8 blijkt dat de viscositeit in de eerste plaats afhangt van het haemoglobinegehalte. Dit komt het duidelijkst uit bij de twee proeven met runderbloed, waarbij een groot

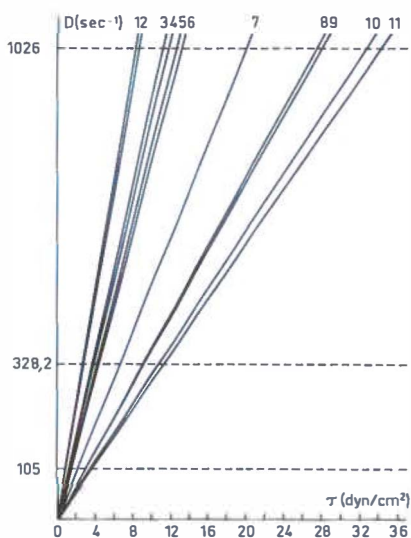


Fig. 36 - Rheogrammen van water, plasma en verschillende plasmasubstituten. 'Epprecht'-viscosimeter, STV-Fc.

- | | |
|--|-------------------------|
| 1. Water. | 7. Rheomacrodex® (6%) |
| 2. Isotonische zoutoplossing (0.9 gr%) | 8. Plasmodex® (6%) |
| 3. Haemacel® (3.5%) | 9. Macrodex® (6%) |
| 4. Plasmagel® (3.0%) | 10. Dextran BP (6%) |
| 5. Plasma (mens) | 11. Rheomacrodex® (10%) |
| 6. Periston® (4%) | |

verschil in haemoglobineconcentratie bestond. Door deze afhankelijkheid van de viscositeit van de haemoglobineconcentratie daalt in de meeste gevallen de viscositeit van het bloed, wanneer dit met een infuusvloeistof wordt verdund. Ligt echter de viscositeit van de infuusvloeistof, zoals bij 6% Dextran BP (zie tabel 7), aanzienlijk boven die van het bloedplasma, dan neemt de viscositeit van bloed soms toch iets toe. Is de viscositeit van het plasmasubstituut laag, zoals bij de gelatines, dan neemt door de toevoeging ervan, de viscositeit van het bloed belangrijk af. Het duidelijkst zien we dit verschijnsel bij de toevoeging van isotonische zoutoplossing.

De laagste snelheidsgradiënt ($D = 105 \text{ sec}^{-1}$) die met de Epprecht viscosimeter kan worden ingesteld, is voor de viscosimetrie van bloed eigenlijk te hoog. Uit de metingen van Gelin¹⁵ en van Wells en Merrill^{40, 41, 42} blijkt dat juist bij een veel lagere snelheidsgradiënt ($D < 20 \text{ sec}^{-1}$) de viscositeit van bloed sterk toeneemt. Dit is van grote betekenis voor de circulatie in de kleine bloedvaten. In de aorta ascendens ligt de snelheidsgradiënt tussen 100 en 300 sec^{-1} ⁴⁰. In de arteriolen is de snelheidsgradiënt stellig veel lager: $5\text{-}20 \text{ sec}^{-1}$ ⁴⁰.

Gelin¹⁵ heeft gevonden dat 2 uren na een uitgebreid spierletsel de viscositeit van het bloed, vooral bij zeer lage snelheidsgradiënten (6 en 12 sec^{-1}), sterk verhoogd was. Om na te gaan in hoeverre de geldrolvorming van de erythrocyten een factor is bij de toename van

Tabel 7 – Viscositeit van plasmasubstituten bij 37°C .

Plasmasubstituut	Concentratie %	η (cP)
Isotonische zoutoplossing	0.9	0.82
Periston®	4.0	1.35
Plasmodex®	6.0	2.70
Macrodex®	6.0	2.87
Dextran BP	6.0	3.31
Rheomacrodex®	6.0	2.02
Rheomacrodex®	10.0	3.40
Plasmagel®	3.0	1.18
Haemacel®	3.5	1.15

cP = centiPoise.

1 Poise is de viscositeit van een vloeistof, waarin een schuifspanning van 1 dyne/cm^2 optreedt bij een snelheidsgradiënt van 1 sec^{-1} .

Tabel 8 - Viscositeit van bloed vóór en na toevoeging van een plasmasubstituut.

Toevoeging	D sec ⁻¹	Runderbloed				Varkensbloed				Paardebloed			
		η cP	Hb g%	η cP	Hb g%	η cP	Hb g%	η cP	Hb g%	η cP	Hb g%	η cP	Hb g%
Geen	105.0	5.30		3.23		4.76		4.94		5.39		4.58	
	328.2	4.68	14.2	2.88	8.2	3.93	13.8	4.39	15.9	4.44	16.5	3.93	14.0
	1026	3.85		2.64		3.64		4.13		3.95		3.53	
Dextran BP 6%	105.0	4.94		3.46		4.45		4.98		4.98		4.98	
	328.2	4.05	11.7	3.05	6.8	3.73	11.1	4.32	13.1	4.36	13.2	4.20	11.2
	1026	3.75		2.86		3.53		4.09		4.02		3.71	
Macrodex® 6%	105.0	5.03		3.23		4.09		4.53		4.58		4.67	
	328.2	4.20	11.8	2.88	6.7	3.48	11.2	4.00	13.1	4.10	13.2	3.95	11.6
	1026	3.82		2.71		3.28		3.85		3.80		3.46	
Rheomacrodex® 10% en 6%*	105.0	4.89		3.46		4.40		4.45*		4.40*		4.62	
	328.2	4.16	11.6	3.07	6.6	3.83	11.2	3.77	12.9	3.83	13.0	3.89	11.3
	1026	3.81		2.84		3.62		3.55		3.54		3.54	
Plasmodex® 6%	105.0	4.85		3.28		4.40		4.85		4.98		4.40	
	328.2	4.15	11.5	2.92	6.5	3.72	11.1	4.12	12.7	4.32	13.3	3.63	12.0
	1026	3.68		2.74		3.41		3.91		3.91		3.40	

Vervolg Tabel 8.

Toevoeging	D sec ⁻¹	Runderbloed				Varkensbloed				Paardebloed			
		η cP	Hb g%	η cP	Hb g%	η cP	Hb g%	η cP	Hb g%	η cP	Hb g%	η cP	Hb g%
Plasmagel® 3%	105.0	4.27		3.14		3.73		3.68		4.49		4.09	
	328.2	3.48	11.4	2.62	6.6	3.05	11.2	3.18	12.9	3.61	13.0	3.50	12.6
	1026	3.16		2.41		2.82		3.01		3.27		3.15	
Periston® 4%	105.0	4.04		3.05		3.55		3.68		4.09		3.91	
	328.2	3.37	11.7	2.52	6.6	2.95	10.9	3.21	12.2	3.48	13.1	3.37	12.8
	1026	3.05		2.33		2.79		3.09		3.21		3.02	
Zoutoplossing 0.9%	105.0	3.55		2.47		3.37		3.37		3.37		3.68	
	328.2	3.12	11.6	2.13	6.6	2.65	11.0	2.82	12.5	2.92	13.1	3.18	13.4
	1026	2.86		2.01		2.46		2.66		2.76		2.90	
Haemaccel® 3.5%	105.0	—		—		—		4.04		4.04		—	
	328.2	—	—	—	—	—	—	3.08	12.8	3.53	13.0	—	—
	1026	—		—		—		2.95		3.19		—	

de bloedviscositeit bij dalende snelheidsgradiënt, werd de viscositeit van runder-, varkens- en paardebloed bij verschillende snelheidsgradiënten bepaald. Wanneer bij paardebloed (sterke geldrolvorming) de viscositeit bij dalende snelheidsgradiënt sterker zou toenemen dan bij runderbloed (geen geldrolvorming), zou dit een aanwijzing zijn voor een invloed van de geldrolvorming op de viscositeit. Wanneer dit effect werkelijk was gevonden zou het verder een goed experiment zijn geweest, te trachten dit verschil tussen paardebloed en runderbloed te elimineren door het toevoegen van dextran met laag moleculair gewicht. Tabel 8 toont geen significante verschillen tussen het bloed van de verschillende dieren. Dit bewijst echter volstrekt niet dat er geen verschillen zijn. Uit de metingen van Jansonius²⁵ is te berekenen dat, zelfs bij paardebloed, de krachten die op eventueel gevormde geldrollen werken bij een snelheidsgradiënt van ongeveer 20 sec^{-1} , voldoende zijn om deze te breken. De kans dat met onze viscosimeter (laagste snelheidsgradiënt 105 sec^{-1}) nog een effect van de geldrolvorming op de viscositeit aantoonbaar zou zijn, was dus gering.

De door ons verrichte viscositeitsbepalingen zijn alleen relevant voor de bloedstroom in de grote vaten. Alleen daar immers is de snelheidsgradiënt van dezelfde orde van grootte als die van de 'Epprecht'-viscosimeter.

HOOFDSTUK VIII - DISCUSSIE

Uit de waarnemingen beschreven in de hoofdstukken V en VI blijkt, dat het effect van een infuusvloeistof op de suspensie-stabiliteit van het bloed zowel afhangt van de structuur, het gemiddeld moleculair gewicht en de concentratie van de in de oplossing aanwezige macromoleculaire stof als van de samenstelling en concentratie van de plasma-eiwitten op het moment van het infuus.

Wat betreft de structuur lijkt dextran-glycerol-glycoside de geldrolvorming het minst te bevorderen. Een 6% oplossing hiervan met $M_w = 75.000$ geeft nog een duidelijke remming van de geldrolvorming. Aan het andere eind van de reeks staat Plasmagel®, dat ondanks het lage gemiddelde moleculair gewicht ($M_w = 35.000$) nog in een 3% oplossing de geldrolvorming krachtig bevordert.

De invloed van het moleculair gewicht blijkt het duidelijkst in de reeks van de dextranen. Dextran BP ($M_w = 120.000$) heeft een sterke geldrolvormende werking. Rheomacrodex® ($M_w = 40.000$) daarentegen remt de geldrolvorming duidelijk.

De samenstelling van het plasma is in zoverre van belang, dat vóór het infuus hierdoor de suspensie-stabiliteit van het bloed wordt bepaald. Is er in het bloed slechts een geringe neiging tot geldrolvorming, dan is de kans dat de suspensie-stabiliteit door het geven van een infuus afneemt groter dan wanneer de neiging tot geldrolvorming reeds hoog is. Juist bij Macrodex® treedt dit duidelijk aan het licht. In bloed met een sterke geldrolvorming wordt de neiging hiertoe door toevoegen van Macrodex® slechts weinig vergroot, soms zelfs iets verminderd. De werkelijke geldrolvorming in het bloed neemt, door de verlaging van de erythrocytenconcentratie, dan soms duidelijk af. Het is wel zeker dat de gunstige resultaten verkregen met Macrodex®, door sommigen²⁹ toegeschreven aan het effect van de dextran op het stollingsmechanisme, aan een *flow improver*-effect te danken is. Wanneer men bewust naar zulk een effect streeft, is het aangewezen Rheomacrodex® of Plasmodex® te gebruiken.

Bij de interpretatie van het effect van de verschillende plasmasubstituten op de geldrolvorming van de erythrocyten, zijn wij steeds

uitgegaan van de door Thorsén en Hint³⁵ ontwikkelde voorstelling van het mechanisme der geldrolvorming. Hoewel bij dieper gaande analyse deze hypothese het optreden van de geldrolvorming niet verklaart, biedt ze toch een bruikbaar uitgangspunt om de waargenomen verschijnselen te beschrijven. Bij het bekijken van een electronenmicroscopische opname⁸ van een deel van een erythrocyt (fig. 37), komt men zelfs in de verleiding zich van het 'plakstof'-effect een concrete voorstelling te maken. Het ligt dan voor de hand zich voor te stellen dat voor een samenknitten van de erythrocyten het opvullen van de vele kuiltjes in het oppervlak nodig is. Alleen dán kan er over een groot oppervlak contact tussen de cellen ontstaan.

Reeds in het eerste hoofdstuk is melding gemaakt van het werk van Weis-Fogh³⁹, waaruit de betekenis van de geldrolvorming der erythrocyten voor de microcirculatie duidelijk blijkt (zie blz. 3). Ook door Knisely²⁸ en Gelin^{9, 13, 14} is de aandacht gevestigd op de schadelijke werking op de circulatie die door aggregaatvorming van de erythrocyten kan optreden. Het is waarschijnlijk dat de op de erythrocyten werkende krachten in de kleinste bloedvaten ook bij de gezonde mens nauwelijks in staat zijn geldrolvorming van de erythrocyten te voorkomen. Treedt door enigerlei oorzaak een verhoogde neiging tot geldrolvorming op, dan is hiervan een zekere mate van belemmering van de microcirculatie een onvermijdelijk gevolg. Vooral in de post-capillaire venulen hopen de erythrocytenmassa's zich op. Er openen zich veel arterio-veneuze shunts en de hoeveelheid circulerende haemoglobine neemt meetbaar af. Gelin^{9, 14} wist deze verschijnselen bij proefdieren door het infunderen van dextran met zeer hoog moleculair gewicht in die mate op te wekken, dat uitgebreide weefsel beschadiging hiervan het gevolg was. Ondanks het normaal blijven van bloedvolume en bloeddruk trad bij deze dieren anurie op, lower nephron -nephrose, centrale necrotische haardjes in de lever, necrotische haardjes en leucocyten infiltraties in de hartspier in andere veranderingen.

Het is niet waarschijnlijk dat de beide patiënten, die de directe aanleiding waren tot het in dit proefschrift beschreven onderzoek, zijn overleden ten gevolge van het Macrodex®-infuus. Het onderzoek heeft duidelijk aangetoond dat de invloed van Macrodex®-infuzen op de geldrolvorming van de erythrocyten niet ontoelaatbaar groot is. In enkele gevallen heeft een Macrodex®-infuus zelfs een toename van de suspensie-stabiliteit van het bloed tot gevolg.



Fig. 37 - Electronenmicroscopische foto van een erythrocytenmembraan (mens). Ver-groting (60.000 \times). Gefixeerd in 1% OsO_4 (pH = 7.2) gedurende 45 min. Een druppel suspensie werd op parlodionfilm gebracht, met lucht gedroogd, gewassen met dubbel-gedestilleerd water. *Shadowed* met een chroom-nikkel alleage ⁸.

Overzien wij tenslotte de onderzochte plasmasubstituten dan komen we tot de volgende conclusies.

1. De onderzochte dextranoplossingen hebben, afhankelijk van het moleculair gewicht, zeer verschillende effecten op de suspensie-stabiliteit van het bloed. Dextran BP ($M_w = 120.000$) heeft een ontoelaatbaar sterk geldrollenbevorderende werking. Bij Macrodex® ($M_w = 80.000$) is het effect op de geldrolvorming niet zeer groot. Een duidelijke vermindering van de geldrolvorming wordt verkregen door een infuus van Rheomacrodex® ($M_w = 40.000$). Aan gezien een dextranoplossing met een gemiddeld moleculair gewicht van 40.000 toch nog een bloedvolumevergroterend effect van niet al te korte duur heeft, lijkt het aanbeveling te verdienen zulk een infuusvloei stof te gebruiken in alle gevallen waarin een verhoogde aggregatie neiging van de erythrocyten waarschijnlijk is. Daar dit eigenlijk bij alle ernstige verwondingen het geval is, lijkt de in Korea^{3, 11} gevolgde methode, waarbij spoedig na de verwonding een dextranoplossing met laag moleculair gewicht ($M_w = 43.000-48.000$) en later, zonodig, een mengsel van deze oplossing en bloed werd toegediend, in het licht van ons onderzoek zeer rationeel.

2. Misschien is met oplossingen van dextran-glycerol-glucoside een wat langer aanhoudend volume-effect te verkrijgen, bij een zelfde verbetering van de microcirculatie als bij dextran met laag moleculair gewicht. Het verdient zeker aanbeveling dit plasmasubstituut aan een grondiger onderzoek te onderwerpen.

3. Van de gemodificeerde gelatines heeft Plasmagel® een ontoelaatbaar sterke geldrolbevorderende werking. Het effect van Haemaccel® is aanzienlijk geringer. Hoewel wij met deze stof slechts enkele proeven *in vitro* hebben verricht en niet in de gelegenheid waren Haemaccel® klinisch toe te passen, is onze voorlopige indruk dat de werking hiervan op de geldrolvorming van de erythrocyten overeenkomt met die van een dextranoplossing met gemiddeld moleculair gewicht 80.000.

4. De door ons gebruikte oplossing van PVP (Periston®) heeft een duidelijk remmende werking op de geldrolvorming. Het is echter vrijwel zeker dat een PVP-oplossing met een zo groot gemiddeld moleculair gewicht dat hiermee een langdurige vergroting van het plasmavolume kan worden verkregen, een duidelijke verlaging van de suspensie-stabiliteit van het bloed ten gevolge zal hebben.

SUMMARY

Although blood or plasma transfusion is usually the method of choice for the replacement of lost blood and the prevention and treatment of shock, there remain occasions where the use of a plasma substitute is indicated. In the Korean war, for instance, dextran solutions were used on a large scale, both with and without subsequent infusion of blood. Also, however, under normal conditions it often occurs that blood group determination, cross matching and transportation of blood will take too much time while therapy should be started immediately. Moreover, recent research¹⁶ indicates that plasma substitutes may be developed with properties making their use in some cases preferable to the infusion of blood or plasma.

The first aim of an infusion is to restore the circulating blood volume. A lasting effect on the blood volume can only be obtained when the infusion fluid contains a macromolecular substance capable of keeping the colloid osmotic pressure at a near normal level. The requirements to be fulfilled by a satisfactory plasma substitute have been formulated by various authors^{10,33}. Most plasma substitutes have been investigated thoroughly as to how far they meet these requirements.

Most experimental data concerning the influence of plasma substitutes on the suspension stability of blood come from measurements of the erythrocyte sedimentation rate (ESR). It is doubtful, however, whether the sedimentation rate of the erythrocytes *in vitro* is a reliable measure for the suspension stability of blood *in vivo*. The investigations of Weis-Fogh³⁹ showed that rouleaux formation of the erythrocytes is the most important factor in obstructing the smaller blood vessels whenever a decreased suspension stability of the blood occurs. The use of the ESR as a quantitative measure of rouleaux formation may easily lead to incorrect conclusions. It is a fact that the sedimentation of erythrocytes is related to rouleaux formation; rouleaux formation is even a necessary requisite for erythrocyte sedimentation. However, the relationship between the rate and extent of rouleaux formation and the sedimentation rate is

far from simple³⁵. Dilution of the blood with plasma, for instance, increases the sedimentation rate, whereas rouleaux formation is slowed down by it.

A method for the quantitative evaluation of rouleaux formation of erythrocytes^{6, 25, 43, 44, 47}, thus was adopted to study the effects of plasma substitutes on the suspension stability of blood. This method (described in chapter 4) depends on the relationship between rouleaux formation and light reflection of the erythrocytes. When the erythrocytes arrange themselves in rouleaux a considerable drop in the amount of reflected light can be observed. To use this phenomenon for the quantitative evaluation of rouleaux formation, a blood sample is brought into a small cuvette equipped with a magnetic stirrer (figs. 8 and 9). A small reflectometer (measuring eye of a reflection oximeter, fig. 10) is placed on the cuvette. Light reflection of the blood is recorded continuously. After a few seconds the cuvette is rapidly shifted out of the magnetic field. First there is an upstroke in the reflection curve (o-p in fig. 14), due to the termination of a directional effect of the stirring on the cells⁴⁷. Next light reflection falls rapidly (fig. 11 and 14). From the curve ('syllectogram') the half-time of the reflection decrease due to rouleaux formation is calculated (fig 19). The half-time, which is the best single quantity to indicate rouleaux formation, appeared to be dependent on the erythrocyte concentration (fig. 20). By plotting log half-time against log hemoglobin concentration, a straight line is obtained (fig. 21). By dividing a blood sample in three portions and transferring some plasma from the first portion to the third one, three blood samples are obtained differing only in hemoglobin concentration. When both half-time of rouleaux formation and hemoglobin concentration are determined for each sample, a double logarithmic plot may be used to find the half-time corresponding to a hemoglobin concentration of 15 g/100 ml. This quantity is called the corrected half-time.

It will be clear that the corrected half-time reflects the tendency of the erythrocytes to form rouleaux, whereas the half-time indicates the actual rate of rouleaux formation in a particular blood sample. In studying the effect of plasma substitutes on the suspension stability of blood, it proved to be useful to determine both half-time and corrected half-time.

In chapter 2 the composition and properties of various plasma substitutes are described, with special reference to the dextran containing solutions. The molecular weight distribution of four

plasma substitutes is presented in fig. 1. Fig. 2 shows how the dextran clearance depends on the molecular weight. The difference between *plasma expanders* and *flow improvers*¹⁶ is stressed. Unfortunately, an effective plasma expander often has a disturbing effect on the microcirculation. To keep water within the vascular bed, the infusion fluid must contain a substance with molecules large enough to withstand rapid renal excretion or loss into the extravascular space, thus exerting a considerable colloid osmotic effect. But these macromolecular substances often promote rouleaux formation and, consequently, tend to impair capillary flow. On the other hand, substances with a molecular size small enough to inhibit rouleaux formation usually leave the vascular system too rapidly to have a lasting effect on the blood volume. Only a few infusion fluids combine plasma expanding and flow improving effects to a reasonable degree.

In chapter 3 is reported upon a preliminary investigation on the influence of dextran and PVP containing infusion fluids on the suspension stability of blood. ESR was used to evaluate the effect of the infusions in this respect. A part of these data is shown in figs. 3-7. The results are summarized in table 3. Although Macrodex® infusions appeared to raise the ESR in all patients, no conclusive evidence was obtained from these experiments. Consequently, the method for quantitative evaluation of rouleaux formation described in chapter 4 was used in further experiments performed to collect more relevant data.

The first part of chapter 5 describes experiments on rouleaux formation of washed erythrocytes resuspended in their own plasma and in various plasma substitutes. Table 5 shows that in a high molecular weight dextran (Dextran BP) rouleaux formation is very rapid, whereas in a dextran solution of intermediate molecular weight (Macrodex®) rouleaux formation is of the same order as in plasma. In the other plasma substitutes rouleaux formation is slower than in plasma; in some of them, including low molecular weight dextran, the rate of rouleaux formation is too slow to be measured.

In a second series of experiments plasma substitutes were added to samples of human blood, one volume of plasma substitute to four volumes of blood. Syllactograms obtained in some of these experiments are presented in figs. 22-30. The results are summarized in table 6. The theory of Thorsén and Hint³⁵ on the mechanism underlying rouleaux formation of erythrocytes, has been used as a starting

point in the interpretation of these results. Thorsén and Hint state that the erythrocytes stick together through the accumulation on their surface of macromolecular substances which tend to gel formation. Applying this assumption to our experimental data yields the following theory.

When a plasma substitute is added to the blood, the colloids accumulate on the surface of the erythrocytes and displace part of the plasma protein layer on the cell. Now some kind of interaction occurs between the substances adsorbed to the erythrocyte surface, making the tendency to gel formation different from that of each of these substances separately. Whether the erythrocytes are now kept together more tightly than before the addition of the plasma substitute depends on the following factors:

- (1) composition and concentration of the plasma proteins;
- (2) structure, concentration and molecular weight of the substance added;
- (3) interaction between plasma proteins and added colloids. Whether the rate of rouleaux formation is actually changed also depends on
- (4) the decrease in erythrocyte concentration due to the infusion of fluid.

Thus, as can easily be seen in tables 5 and 6, a plasma substitute usually favours rouleaux formation more when added to whole blood than when the erythrocytes are suspended in the pure plasma substitute. When an intermediate molecular weight dextran (Macrodex®) is added, the tendency to rouleaux formation, reflected by the corrected half-time, usually increases. This increase, however, is either absent or very slight, when a high rate of rouleaux formation is already present in the blood. In these cases rouleaux formation may actually be inhibited by the decrease in erythrocyte concentration due to dilution of the blood.

Observations on rouleaux formation in the blood of patients before and after infusion of a plasma substitute are described in chapter 6. In 34 patients the hemoglobin concentration, half-time and corrected half-time of rouleaux formation and ESR were determined once immediately before and several times after administration of the plasma substitute. All data obtained in this investigation are presented on pages 56-67. Generally speaking, there is an excellent agreement between these data and the results of the experiments *in vitro* (chapter 5). Administration of Macrodex® usually causes a significant fall in the corrected half-time, showing that the tendency to rouleaux formation has increased. When the cor-

rected half-time is already quite small, no further decrease is observed. The half-time even shows a significant increase in these cases, demonstrating that the infusion actually diminished rouleaux formation through the fall in erythrocyte concentration.

In some patients the increase in the rate of rouleaux formation caused by the administration of Macrodex® continues during a few days following the infusion. This may be explained by the fact that the smaller molecules are rapidly excreted (fig. 2), so that the average molecular weight of the circulating dextran increases considerably.

Infusion of Rheomacrodex® proved to give a significant inhibition of rouleaux formation in all patients. Plasmodex® also decreased the rate of rouleaux formation in most patients. Since the average molecular weight of this dextran-glycerol-glucoside corresponds with that of Macrodex®, it will display about the same plasma expanding effect. Thus it seems that Plasmodex® combines plasma expanding and flow improving effects to a reasonable degree.

Fig. 31-34 demonstrate that there is only a slight correlation between ESR and half-time *c.g.* corrected half-time of rouleaux formation. It is concluded that the determination of ESR is not a suitable method for studying the influence of plasma substitutes on the suspension stability of blood.

In chapter 7 some data on the viscosity of several plasma substitutes are presented (fig. 36 and table 7). Table 8 shows the influence of the addition of plasma substitutes on the viscosity of blood of various animals. There are no significant differences between bovine blood (no rouleaux formation, see fig. 17) and horse blood (excessive rouleaux formation, see fig. 18). These data however, are relevant only in relation to blood flow in large arteries, where the shear rate is of the same order as in the Epprecht viscometer (fig. 35) used in this investigation.

Chapter 8 first gives a survey of the most significant factors determining the influence of a plasma substitute on rouleaux formation of the erythrocytes *in vivo*. Next some further evidence is given for the causative part played by rouleaux formation in the obstruction of capillary blood flow in various conditions. Finally, a number of conclusions concerning the plasma substitutes used in this investigation is presented. Dextran BP gives a considerable increase of rouleaux formation. Rheomacrodex® on the other hand, proved to be an effective flow improver, inhibiting rouleaux formation to a significant degree. Macrodex® in most cases enhances

rouleaux formation, but the effect is not intolerably strong. Very promising observations were made using Plasmodex®. In spite of its rather large average molecular weight ($M_w = 75.000$), this dextran-glycerol-glucoside diminished rouleaux formation in most patients. Plasmagel®, an infusion fluid containing modified gelatin, increases rouleaux formation still more than is the case with Dextran BP. Haemaccel®, another gelatin containing plasma substitute, has less influence on rouleaux formation. Our PVP solution (Periston®) appeared to have an inhibiting effect on rouleaux formation. The average molecular weight of this solution was, however, too small to exert a lasting effect on the blood volume. The experiments *in vitro* indicate that PVP solutions with a higher average molecular weight will certainly increase the rate of rouleaux formation.

LITERATUUR

1. Adelson, E., Crosby, W. H., Roeder, W. H.: 'Further studies of a hemostatic defect caused by intravenous dextran'. *J. Lab. and Clin. Med.*, 45, 441, 1955.
2. Arden, G. P., Mandow, G. A., Stoneham, F. J. R.: 'Plasmosan in the prevention and treatment of shock'. *Lancet*, 260, 1099, 1951 (I).
3. Artz, C. P., Howard, J. M., Frawley, J. P.: 'Clinical observations on the use of dextran and modified fluid gelatin in combat casualties'. *Surgery*, 37, 612, 1955.
4. Bayliss, L. E.: 'The rheology of blood'. *Handbook of Physiology, Section 2, Circulation. Vol. I*, p. 137, 1962.
5. Bayliss, W. M.: 'Methods of raising a low arterial pressure'. *Proc. Roy. Soc., Ser. B*, 89, 381, 1916.
6. Brinkman, R., Zijlstra, W. G., Jansonius, N. J.: 'Quantitative evaluation of the rate of rouleaux formation of erythrocytes by measuring light reflection ('Syllectometry')'. *Kon. Ned. Acad. v. Wetensch., ter perse*.
7. Carbone, J. V., Furth, F. W., Scott Jr., R., Crosby, W. H.: 'An hemostatic defect associated with dextran infusion'. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 85, 101, 1954.
8. Danon, D., Nevo, A., Marikovsky, Y.: 'Preparation of erythrocyte ghosts by gradual haemolysis in hypotonic aqueous solution'. *Bull. Res. Council of Israel*, Vol. 6E, 36, 1956.
9. Fajers, C. M., Gelin, L. E.: 'Kidney-, liver- and heart-damages from trauma and from induced intravascular aggregation of blood-cells'. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 46, 97, 1959.
10. Fowler, N. O.: 'Plasma substitutes'. *Handbook of Physiology, Section 2, Circulation. Vol. I*, p. 63, 1962.
11. Frawley, J. P., Artz, C. P., Howard, J. M.: 'Plasma retention and urinary excretion of dextran and modified fluid gelatin in combat casualties'. *Surgery*, 37, 384, 1955.
12. Froeschlin, W.: 'Schocktherapie mit Haemaccel®, einem neuen Plasma-expander'. *Deutsche Med. Wochenschr.*, 87, 811, 1962.
13. Gelin, L. E., Ingelman, B.: 'Intravascular aggregation and capillary flow'. *Acta Chirug. Scand.*, 113, 463, 1957.
14. Gelin, L. E.: 'The significance of intravascular aggregation following injury'. *Bull. Soc. Intern. Chir.*, 18, 4, 1959.
15. Gelin, L. E.: 'Disturbance of the flow properties of blood and its counteraction in surgery'. *Acta Chir. Scand.* 122, 287, 1961.
16. Gelin, L. E., Ingelman, B.: 'Rheomacrodex, a new dextran solution for rheological treatment of impaired capillary flow'. *Acta Chir. Scand.*, 122, 294, 1961.

17. Gelin, L. E., Bengsten, K. K., Ygge, J., Zederfeldt, B.: 'Influence of low viscous dextran on the hemostatic mechanism'. *Acta Chir. Scand.*, 122, 324, 1961.
18. Grönwall, A., Ingelman, B.: 'Untersuchungen über Dextran und sein Verhalten bei parenteraler Zufuhr I'. *Acta Physiol. Scand.*, 7, 97, 1944.
19. Grönwall, A., Ingelman, B.: 'Untersuchungen über Dextran und sein Verhalten bei parenteraler Zufuhr II'. *Acta Physiol. Scand.*, 9, 1, 1945.
20. Hammarsten, J. F., Heller, B. I., Ebert, R. V.: 'The effect of dextran in normovolemic and oligemic subjects'. *Journ. Clin. Invest.*, 32, 340, 1953.
21. Havers, L., von Borgstede, I., Breuer, H.: 'Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit einem neuen Plasmaexpander'. *Deutsche Med. Wochenschr.*, 87, 730, 1962.
22. Hogan, J. J.: 'The intravenous use of colloidal (gelatin) solution in shock'. *J.A.M.A.*, 64, 721, 1915.
23. Howard, J. M., Teng, C. T., Loeffler, R. K.: 'Studies of dextrans of various molecular sizes'. *Ann. Surgery*, 143, 369, 1956.
24. Jacobaeus, U.: 'Studies on the effect of dextran on the coagulation of blood'. *Acta Med. Scand.*, 157, suppl. 322, 1957.
25. Jansonius, N. J.: 'Kwantitatieve bestudering der rouleaux-vorming van erythrocyten door reflectiemeting ('Syllectometrie')'. *Diss. Groningen*, 1959.
26. Van Kampen, E. J., Zijlstra, W. G.: 'A simple hemoglobin photometer to be used in standardized hemoglobinometry'. *Clin. Chim. Acta*, 7, 147, 1962.
27. Van Kampen, E. J., Zijlstra, W. G.: 'Standardization of hemoglobino-metry. II. The hemiglobincyanide method'. *Clin. Chim. Acta*, 6, 538, 1961.
28. Knisely, M. H.: 'The settling of sludge during life'. *Acta Anatomica*, Suppl. 41, 1961.
29. Koekenberg, L. T. L.: 'Bloedverduunning met dextran ('Macrodex') ter voorkoming van postoperatieve thrombose'. *Ned. Tijdschr. voor Geneesk.* 105, II, 47, 1961.
30. Moeller, J., Sykudes, A.: 'Die Verträglichkeit von Haemaccel® – unter besondere Berücksichtigung der Nieren Funktion'. *Deutsche Med. Wochenschr.*, 87, 726, 1962.
31. Rudin, Ch. L.: 'Das Dextran ('Macrodex') im Rahmen der Plasmaersatz Frage'. *Diss. Basel*, 1953.
32. Schwick, G., Freund, U.: 'Immunologische Untersuchungen mit Haemaccel®'. *Deutsche Med. Wochenschr.*, 87, 737, 1962.
33. Squire, J. R., Bull, J. P., Maycock, W. d'A., Ricketts, C. R.: 'Dextran, its properties and use in medicine'. *Oxford*, 1957 (Blackwell).
34. Terry, R., Yuile, Ch. L., Golodetz, A., Philips, C. E., White, R. R.: 'Metabolism of dextran – a plasma volume expander'. *J. Lab. Clin. Med.*, 42, 6, 1953.
35. Thorsén, G., Hint, H.: 'Aggregation, sedimentation and intravascular sludging of erythrocytes'. *Acta Chir. Scand.*, Suppl. 154, 1950.

36. Thorsén, G.: 'The use of dextrans as infusions fluids'. *Surg. Gynec. Obst.*, 109, 43, 1959.
37. Thrower, W. R., Campbell, H.: 'Plasmosan, a synthetic substitute for plasma'. *Lancet*, 260, 1096, 1951 (I).
38. Wallenius, G.: 'Renal clearance of dextran as a measure of glomerular permeability'. *Acta Soc. Med. Uppsala, Suppl.* 4, 1954.
39. Weis-Fogh, J.: 'Aggregation of erythrocytes'. *Diss. Copenhagen*, 1957.
40. Wells Jr., R. E., Merrill, E. W.: 'The variability of blood viscosity'. *Am. J. of Med.*, 31, 505, 1961.
41. Wells Jr., R. E., Merrill, E. W.: 'Shear rate dependence of the viscosity of whole blood and plasma'. *Science*, 133, 769, 1961.
42. Wells Jr., R. E., Merrill, E. W.: 'Influence of flow properties of blood upon viscosity - hematocrit relationship'. *J. Clin. Invest.*, 41, 1591, 1962.
43. Zijlstra, W. G.: 'Syllectometry, a new method for studying rouleaux formation of red blood cells'. *Acta Phys. Pharm. Neerl.*, 7, 153, 1958.
44. Zijlstra, W. G.: 'Further developments in syllectometry'. *Acta Phys. Pharm. Neerl.*, 8, 427, 1959.
45. Zijlstra, W. G., Van Kampen, E. J.: 'Standardization of hemoglobino-metry. I. The extinction coefficient of hemiglobincyanide of $\lambda = 540 \text{ m}\mu$ '. *Clin. Chim. Acta* 5, 719, 1960.
46. Zijlstra, W. G., Van Kampen, E. J.: 'Standardization of hemoglobino-metry. III. Preparation and use of a stable hemiglobincyanide standard'. *Clin. Chim. Acta*, 7, 96, 1962.
47. Zijlstra, W. G., Mook, G. A.: 'Medical reflection photometry'. *Van Gorcum, Assen*, 1962.

